



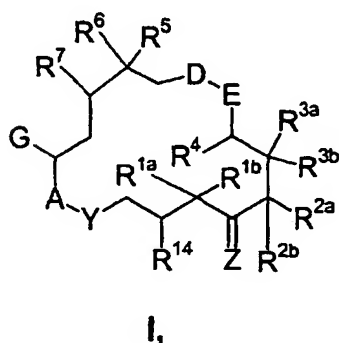
71 Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

72 Erfinder:
Erfinder wird später genannt werden

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

54 12,13-Cyclopropyl-Epothilon-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie ihre Verwendung in pharmazeutischen Präparaten

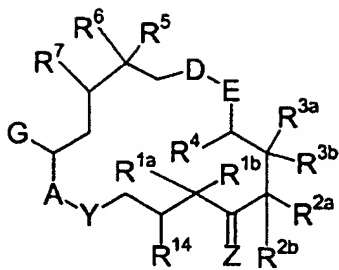
57 Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen 6-Alkenyl- und 6-Alkynyl-Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I



worin
R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{3a}, R^{3b}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, A, Y, D, E, G, Y und Z
die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen ha-
ben.

Die neuen Verbindungen interagieren mit Tubulin, indem
sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren. Sie sind in der
Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen
und sind zur Behandlung maligner Tumoren geeignet,
beispielsweise Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-,
Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinome, malignes Mel-
anom, akute lymphozytäre und myelocytäre Leukämie. Au-
ßerdem sind sie zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie

zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen
(Psoriasis, Arthritis) geeignet. Zur Vermeidung unkontrol-
lierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglich-
keit von medizinischen Implantaten lassen sie sich in
polymere Materialien auf- bzw. einbringen.
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine
oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkun-
gen in Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie
anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet
werden.

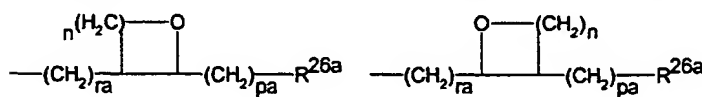


I,

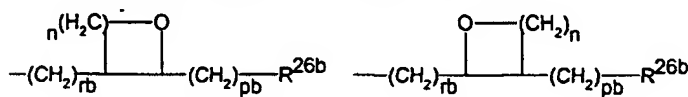
worin

R^{1a} , R^{1b} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_m$ -Gruppe mit $m = 1, 2, 3, 4$ oder 5 , oder gemeinsam eine $-(CH_2)-O-(CH_2)$ -Gruppe, R^{2a} Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, $-(CH_2)_{ra}-C \equiv C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$, $-(CH_2)_{ra}-C \equiv C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$,

$-(CH_2)_{ra}-C \equiv C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$, $-(CH_2)_{ra}-C \equiv C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$,



R^{2b} $-(CH_2)_{rb}-C \equiv C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$, $-(CH_2)_{rb}-C \equiv C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$,



oder, falls R^8 die Bedeutung von Halogen oder CN besitzt, auch Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl,

n 0 bis 5,

ra , rb gleich oder verschieden sind und 0 bis 4,

pa , pb gleich oder verschieden sind und 0 bis 3,

R^{3a} Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl,

R^{14} Wasserstoff, OR^{14a} , Hal, wobei R^{14a} Wasserstoff, SO_2 -Alkyl, SO_2 -Aryl, SO_2 -Aralkyl ist,

R^{3b} OPG^{14} , wobei PG^{14} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe R^4 Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, Hal, OR^{25} , CN,

R^{25} Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG^5 ,

R^{26a} , R^{26b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, C_1 - C_{10} -Acyl, oder, falls pa bzw. $pb > 0$ sind, eine Gruppe OR^{27} ,

R^{27} Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG^6 ,

R^5 Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, $(CH_2)_s-T$

wobei s für 1, 2, 3 oder 4,

T für OR^{22} oder Hal,

R^{22} für Wasserstoff oder PG^4 stehen,

R^6 , R^7 gemeinsam eine CR^{33}_2 -Gruppe oder eine NR^{32} -Gruppe,

R^{32} Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Acyl,

R^{33} Wasserstoff, Halogen,

G eine Gruppe $X = CR^8$, ein bi- oder tricyclischer Arylrest,

R^8 Wasserstoff, Halogen, CN, C_1 - C_{20} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, die alle substituiert sein können,

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{23} , eine C_2 - C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^9 oder eine Gruppierung $CR^{10}_2R^{11}$, wobei

für einen C_1 - C_{20} -Alkylrest,

R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^X ,

R^{10} , R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1 - C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7 - C_{20} -Aralkylrest oder R^{10} und

R^{11} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring

stehen,

$D-E$ eine Gruppe $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $A-Y$ eine Gruppe $O-C(=O)$, $O-CH_2$, $CH_2C(=O)$, $NR^{29}-C(=O)$, $NR^{29}-SO_2$,

R^{29} Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl,

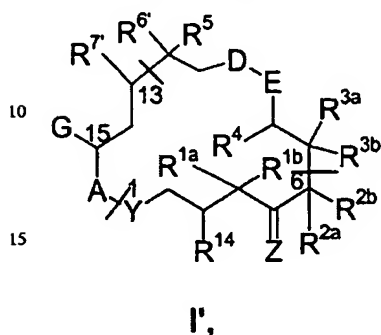
Z ein Sauerstoffatom oder H/OR^{12} ,

wobei

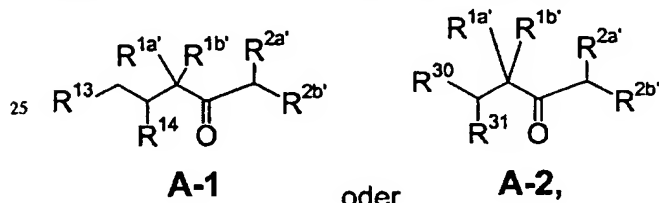
R^{12} Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^Z

ist,
Hal Halogen (Fluor, Chlor, Brom oder Iod),
bedeuten.

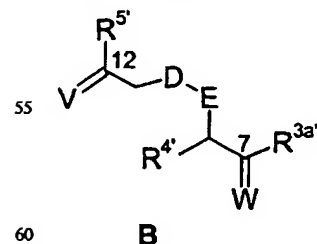
- [0012] Die Darstellung der neuen Epothilon-Derivate basiert auf der Verknüpfung dreier Teilfragmente A, B und C.
5 Die Schnittstellen liegen wie in der allgemeinen Formel I' angedeutet.



- 20 [0013] A bedeutet ein C₁-C₆-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel A-1 oder A-2



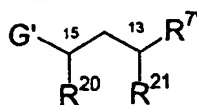
- 30 worin
R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'} und R^{2b'} die bereits für R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} und R^{2b} genannten Bedeutungen haben und
R¹³ CH₂OR^{13a}, CH₂-Hal, CHO, CO₂R^{13b}, COHal,
R¹⁴ Wasserstoff, OR^{14a}, Hal, OSO₂R^{14b},
R^{13a}, OR^{14a} Wasserstoff, SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_o-Gruppe oder gemeinsam eine
35 CR^{15a}R^{15b}-Gruppe,
R^{13b}, R^{14b} Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₁-C₂₀-Aralkyl,
R^{15a}, R^{15b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -
(CH₂)_q-Gruppe,
o 2 bis 4,
40 q 3 bis 6,
R³⁰ Wasserstoff,
R³¹ Hydroxyl, oder
R³⁰, R³¹ gemeinsam ein Sauerstoffatom, oder eine C₂-C₁₀-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt
sein kann,
45 R³⁰, R³¹ jeweils eine C₁-C₁₀-Alkoxygruppe,
einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie
freie Hydroxylgruppen in R¹³, R¹⁴ und R³¹ verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A-1 bzw A-2 und R¹³ ke-
talisiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A-1 bzw A-2 in deren Salze mit Basen
überführt sein können.
- 50 [0014] B steht für ein C₇-C₁₂-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



- 60 worin
D, E, R^{3a'}, R^{4'} und R^{5'} die bereits für D, E, R^{3a}, R⁴ und R⁵ genannten Bedeutungen haben, und
V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR¹⁷, eine C₂-C₁₀-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt
65 sein kann oder H/OR¹⁶, W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR¹⁹, eine C₂-C₁₀-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die
geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR¹⁸,
R¹⁶, R¹⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG¹,
R¹⁷, R¹⁹ unabhängig voneinander C₁-C₂₀-Alkyl,

bedeuten.

[0015] C steht für ein C₁₃-C₁₆-Fragment (Epithilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



C

worin

G' eine Gruppe X = CR⁸-, ein bicyclischer Arylrest,

R⁸ die bereits in der allgemeinen Formel I für R⁸ genannte Bedeutung hat und

R⁷ ein Wasserstoffatom,

R²⁰ Halogen, N₃, NHR²⁹, eine Hydroxygruppe, eine geschützte Hydroxygruppe O-PG², eine geschützte Aminogruppe

NR²⁹PG², eine C₁-C₁₀-Alkylsulfonyloxygruppe, die gegebenenfalls perfluoriert sein kann, eine gegebenenfalls durch

C₁-C₄-Alkyl, Nitro, Chlor oder Brom substituierte Benzoyloxy-Gruppe, eine NR²⁹SO₂CH₃-Gruppe, eine

NR²⁹C(=O)CH₃-Gruppe, eine CH₂-C(=O)-CH₃-Gruppe,

R²¹ eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG³, ein Phosphoniumhalogenidrest PPh₃⁺Hal⁻

(Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest P(O)(OQ)₂ (Q = C₁-C₁₀-Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxid-

rest P(O)Ph₂ (Ph = Phenyl),

U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR²³, eine C₂-C₁₀-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR³ oder eine Gruppierung CR¹⁰R¹¹, wobei

R²³ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,

R⁹ für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG³,

R¹⁰, R¹¹ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest oder R¹⁰ und

R¹¹ zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring stehen, bedeuten.

[0016] Als Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R⁴, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13a}, R^{13b}, R^{14a}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R¹⁷, R¹⁹, R²³, R^{26a}, R^{26b}, R^{28a}, R^{28b}, R²⁹ und R³² sind gerad- oder verzweigte Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl,

Heptyl, Hexyl, Decyl. Die Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R⁴, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13a}, R^{13b}, OR^{14a}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R¹⁷, R¹⁹, R²³, R^{26a}, R^{26b}, R^{28a}, R^{28b}, R²⁹ und R³² können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C₁-C₄-Alkoxygruppen, C₆-C₁₂-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).

[0017] Als Arylrest R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R⁴, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13a}, R^{13b}, R^{14a}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{26a}, R^{26b}, R^{28a} und R^{28b} kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z. B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen, in Frage.

[0018] Als bi- und tricyclische Arylreste G kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z. B. Naphthyl, Anthryl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzoxazinyl, Benzofuran, Indolyl, Indazolyl, Chinoxalyl, Tetrahydroisochinolyl, Tetrahydrochinolyl, Thienopyridinyl, Pyridopyridinyl, Benzopyrazolyl, Benzotriazolyl, Dihydroindolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen, in Frage.

[0019] Die Alkylgruppen in R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R⁴, R⁵, R⁸, R¹⁰, R¹¹, R^{13a}, R^{13b}, R^{14a}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{26a}, R^{26b}, R^{28a} und R^{28b} können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielsweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen.

[0020] Die in R³⁰, R³¹ und X in der allgemeinen Formel I enthaltenen Alkoxygruppen sollen jeweils 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und t-Butyloxygruppen bevorzugt sind.

[0021] Als Vertreter für die Schutzgruppen PG (PG¹, PG², PG³, PG⁴, PG⁵, PG⁶, PG¹⁴, PG¹⁵, PG¹⁶, PG¹⁷) sind Alkyl- und/oder Aryl-substituiertes Silyl, C₁-C₂₀-Alkyl, C₄-C₇-Cycloalkyl, das im Ring zusätzlich ein Sauerstoffatom enthalten kann, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, C₁-C₂₀-Acyl sowie Aroyl zu nennen.

[0022] Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste für die Schutzgruppen PG kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylthern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyran-, Tetrahydrofuran-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest sowie Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylreste. Als Acylreste kommen z. B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Pivalyl-, Butyryl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.

[0023] Silylgruppen und die Tetrahydropyranylgruppe sind bevorzugt.

[0024] Als Aminoschutzgruppen kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Beispielsweise genannt seien die Alloc-, Boc-, Z-, Benzyl, f-Moc-, Troc-, Stabase- oder Benzostabase-Gruppe.

[0025] Die Acylgruppen R³², PG können 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl und Pivalylgruppen bevorzugt sind.

[0026] Der Index m in der aus R^{1a} und R^{1b} gebildeten Alkylengruppe steht vorzugsweise für 1, 2, 3 oder 4.

[0027] Die für R^{30} , R^{31} , U, V, W und X mögliche C_7 - C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe ist vorzugsweise eine Ethylenketal- oder Neopentylketalgruppe.

[0028] Die nachstehend genannten Verbindungen sind erfindungsgemäß bevorzugt:

5

Cyclopropane

[0029] (1SR,3S(E),7S,10R,11R,12S,16SR)-7,11-Dihydroxy-10-(AAA)-3-(BBB)-(CCC)-(DDD)-4-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion ("Grundkörper")

AAA:

10 methyl

ethyl

(prop-2-enyl)

BBB:

1-fluor-2(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl

15 1-chlor-2(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl

1-fluor-2(2-pyridyl)ethenyl

1-chlor-2(2-pyridyl)ethenyl

BBB nur in Kombination mit AAA = (prop-2-enyl):

1-methyl-2(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl

20 2(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl

1-methyl-2(2-pyridyl)ethenyl

2(2-pyridyl)ethenyl

2-methyl-benzothiazol-5-yl

quinolin-7-yl

25 CCC:

8,8,12,16-tetramethyl

8,8,12-trimethyl

8,8-trimethylen-12,16-dimethyl

8,8-trimethylen-12-methyl

30 DDD:

entfällt

17,17-dibrom

17,17-dichlor

[0030] Durch Einsetzen der einzelnen Substitutionsmuster AAA, BBB, CCC sowie DDD an die Stellen der jeweiligen Platzhalter in den vorstehenden Grundkörper erhält man die erfindungsgemäß bevorzugten 12,13-Cyclopropyl-Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I. "entfällt" bei DDD bedeutet, daß es sich um die unsubstituierte Methylenverbindung handelt (R^6 , R^7 bedeutet gemeinsam eine CR^{33}_2 -Gruppe mit R^{33} = Wasserstoff). Alle zulässigen Kombinationen von AAA, BBB, CCC sowie DDD sind möglich.

[0031] Ein Beispiel:

40 AAA = methyl

BBB = 1-fluor-2(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl

CCC = 8,8-trimethylen-12-methyl

DDD = 17,17-dibrom

[0032] Einsetzen in den Grundkörper ergibt die Verbindung (1SR,3S(E),7S,10R,11R,12S,16SR)-7,11-Dihydroxy-10-methyl-3-[1-fluor-2(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-8,8-trimethylen-12-methyl-17,17-dibrom-4-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion.

50

Aziridine

[0033] (1SR,3S(E),7S,10R,11R,12S,16SR)-17-aza-7,11-Dihydroxy-10-(AAA)-3-(BBB)-(CCC)-(DDD)-4-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion ("Grundkörper")

AAA:

methyl

ethyl

55 (prop-2-enyl)

BBB:

1-fluor-2(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl

1-chlor-2(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl

1-fluor-2(2-pyridyl)ethenyl

60 1-chlor-2(2-pyridyl)ethenyl

BBB nur in Kombination mit AAA = (prop-2-enyl):

1-methyl-2(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl

2(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl

1-methyl-2(2-pyridyl)ethenyl

65 2(2-pyridyl)ethenyl

2-methyl-benzothiazol-5-yl

quinolin-7-yl

CCC:

8,8,12,16-tetramethyl
 8,8,12-trimethyl
 8,8-trimethylen-12,16-dimethyl
 8,8-trimethylen-12-methyl
 CCC zusätzlich, falls DDD entfällt:
 8,8,12,16,17-pentamethyl
 8,8,12,17-tetramethyl
 8,8-trimethylen-12,16,17-trimethyl
 8,8-trimethylen-12,17-dimethyl
 DDD:
 entfällt
 17-acetyl

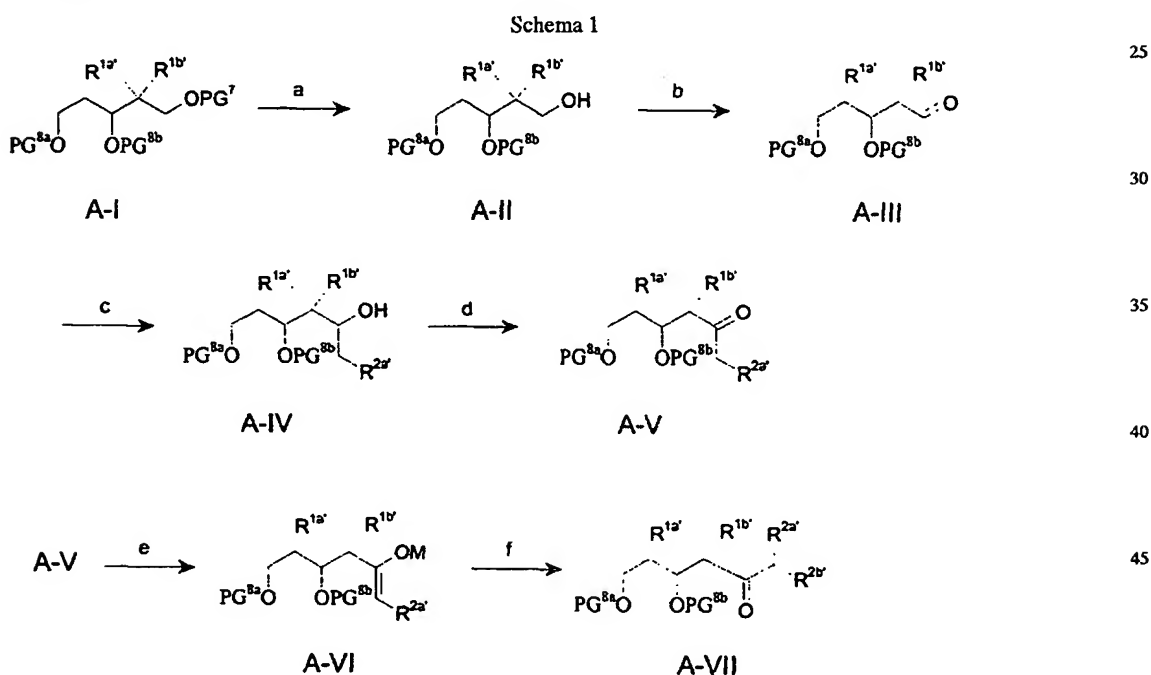
[0034] Durch analoges Vorgehen wie bei den Cyclopropanen und Einsetzen von AAA, BBB, CCC sowie DDD in den Grundkörper der Aziridine ergeben sich die gemäß vorliegender Erfindung bevorzugten Aziridine, wobei gilt, daß wiederum die Cyclopropane gegenüber den Aziridinen bevorzugt sind.

[0035] Beispiel:

AAA = ethyl, BBB = 1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl, CCC = 8,8-trimethylen-12,16-dimethyl, DDD = 17-acetyl ist die Verbindung (1SR,3S(E),7S,10R,11R,12S,16SR)-17-aza-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-[1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-17-acetyl-4-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion.

[0036] Darstellung der Teilfragmente A:

Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel A-1 lassen sich ausgehend von den in WO 99/07692 beschriebenen Vorstufen wie beispielsweise A-I herstellen. Dies wird beispielhaft in Schema 1 weiter ausgeführt



[0037] Schritt a (A-I \Rightarrow A-II):

Die durch PG⁷ in A-I geschützte Hydroxylgruppe wird freigesetzt. Als Schutzgruppe PG⁷ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen wie z. B. der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl- oder Benzoylrest in Frage.

[0038] Eine Übersicht befindet sich z. B. in "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Green, John Wiley and Sons).

[0039] Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid gespalten werden können, wie z. B. der Trimethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

[0040] Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-, der Triisopropylsilyl- und der tert.-Butyldiphenylsilyl-Rest.

[0041] Als Schutzgruppen PG^{8a} und PG^{8b} kommen die bereits für PG⁷ genannten Gruppen sowie gemeinsam eine -CR^{28a}R^{28b}-Gruppe, worin R^{28a} und R^{28b} gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl bedeuten, in Frage.

[0042] Bevorzugt sind solche -CR^{28a}R^{28b}-Schutzgruppen, worin R^{28a} und R^{28b} C₁-C₈-Alkyl oder R^{28a} Wasserstoff und R^{28b} Aryl bedeuten.

[0043] Besonders bevorzugt ist eine -C(CH₃)₂-Gruppe.

- [0044] Die Schutzgruppe PG⁷ wird nach den dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um einen Silylether, so eignet sich für die Spaltung die Umsetzung mit Fluoriden wie beispielsweise Tetrabutylammoniumfluorid, dem Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex, Kaliumfluorid oder die Anwendung verdünnter Mineralsäuren, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z. B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

[0045] Schritt b (A-II \Rightarrow A-III):

- Die Oxidation des primären Alkohols in A-II zum Aldehyd A-III erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z. B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z. B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z. B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

[0046] Schritt c (A-III \Rightarrow A-IV):

- Die Umsetzung der Aldehyde A-III zu Alkoholen der Formel A-IV erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der theoretischen Formel M-CH₂R^{2a}, worin M für Indium, ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der Rest R^{2a} die oben genannten Bedeutungen aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

[0047] Schritt d (A-IV \Rightarrow A-V):

- Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-IV zum Keton A-V erfolgt nach den, unter Schritt b) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

[0048] Schritt e (A-V \Rightarrow A-VI):

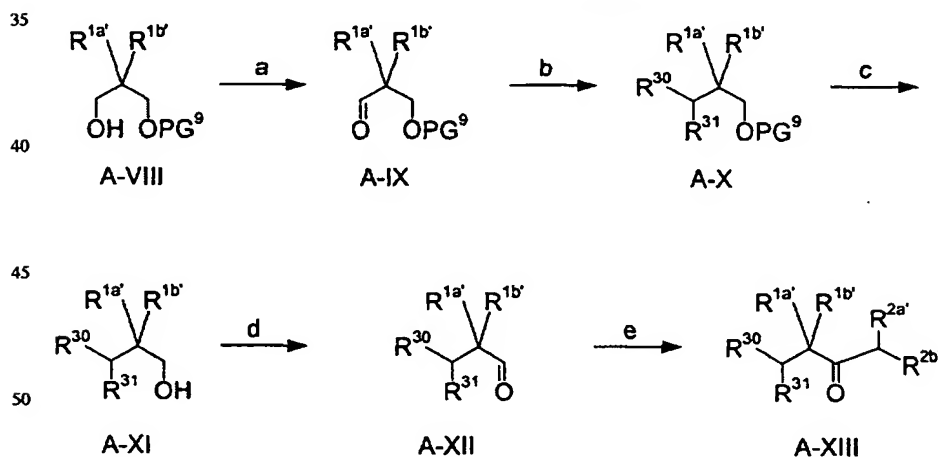
- Zur optionalen Einführung eines Restes R^{2b}, der außer Wasserstoff die bereits genannten Bedeutungen besitzen kann, wird das Keton der allgemeinen Formel A-V unter Verwendung starker Basen wie vorzugsweise Lithiumdiisopropylamid in das Enolat mit M in der Bedeutung des Gegenkations überführt.

[0049] Schritt f (A-VI \Rightarrow A-VII):

- Das Enolat der Formel A-VI wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X-R^{2b}, worin X ein Halogen oder eine sonstige Abhängigkeitsgruppe wie beispielsweise ein Alkyl- oder Arylsulfonat repräsentiert, umgesetzt. Als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

[0050] Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel A-2 lassen sich wie in Angew. Chemie 1996, 108, 2976–2978 beschrieben herstellen. Ein weiteres Verfahren zeigt Schema 2:

Schema 2



[0051] Schritt a (A-VIII \Rightarrow A-IX):

- Die Oxidation des primären Alkohols in A-VIII zum Aldehyd A-IX erfolgt nach den für Schema 1, Schritt b beschriebenen Methoden. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

[0052] Schritt b (A-IX \Rightarrow A-X):

- Die Carbonylgruppe in A-IX kann gegebenenfalls nach den, dem Fachmann bekannten Methoden in ein Ketal überführt werden.

[0053] Schritt c (A-X \Rightarrow A-XI):

- Die durch PG⁹ in A-X geschützte Hydroxylgruppe wird freigesetzt. Als Schutzgruppe PG⁹ kommen die unter Schema 1, Schritt a beschriebenen Schutzgruppen in Betracht. Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid gespalten werden können, wie z. B. der Trimethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

[0054] Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-, der Triisopropylsilyl- und der tert.-Butyldiphenylsilyl-Rest.

[0055] Schritt d (A-XI \Rightarrow A-XII):

Die Oxidation des primären Alkohols in A-IX zum Aldehyd A-XII erfolgt nach den für Schema 1, Schritt b beschriebenen Methoden. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

[0056] Schritt e (A-XII \Rightarrow A-XIII):

Die Einführung der Reste $R^{2a'}$ und/oder $R^{2b'}$ und Darstellung des Ketons A-XIII erfolgt wie unter Schema 1 in den Schritten c bis f beschrieben.

[0057] Darstellung der Teilfragmente B:

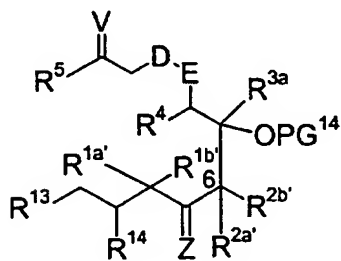
Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel B lassen sich wie in WO 99/07692 beschrieben herstellen.

[0058] Darstellung der Teilfragmente C:

Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel C lassen sich wie in DE 197 51 200.3, DE 199 07 480.1 und WO 99/07692 und Beispiel 21 beschrieben, herstellen.

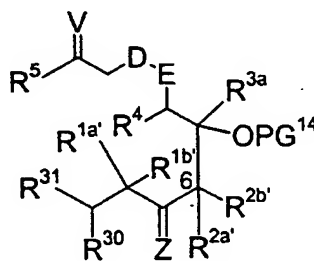
[0059] Darstellung der Teilfragmente ABC und deren Zyklisierung zu I erfolgt ebenfalls analog wie in WO 99/07692 für zahlreiche Epothilon-Derivate beschrieben ist, mit der Abweichung, daß in den bekannten Derivaten in 6-Position kein ungesättigter Rest steht. WO 99/07692 belegt schon die allgemeine Anwendbarkeit des nachfolgend für die erfindungsgemäßen Verbindungen beschriebenen Synthesepinzips. Außerdem gehen aus WO 99/07692 zahlreiche Synthesebausteine der allgemeinen Formeln A, B und C hervor, mit denen, gegebenenfalls in modifizierter Form im Falle der erfindungsgemäßen Substitution am Kohlenstoffatom 6, sich weitere der hier beanspruchten Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten lassen. Die Herstellung in der Position 6 einen ungesättigten Rest tragenden Epothilon-Derivate gehen aus DE 199 21 086.1, DE 199 54 228.7, DE 10 01 5836.6 sowie aus der PCT/IB00/00657 hervor. Synthesebausteine der allgemeinen Formel C, in denen als R^8 ein Halogenatom, insbesondere ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, vorhanden ist, sowie die Synthese der entsprechenden Epothilon-Derivate sind Gegenstand der DE 199 08 765.2 und DE 199 54 230.9 sowie der PCT/EP00/01333.

[0060] Teilfragmente der allgemeinen Formel AB



AB-1

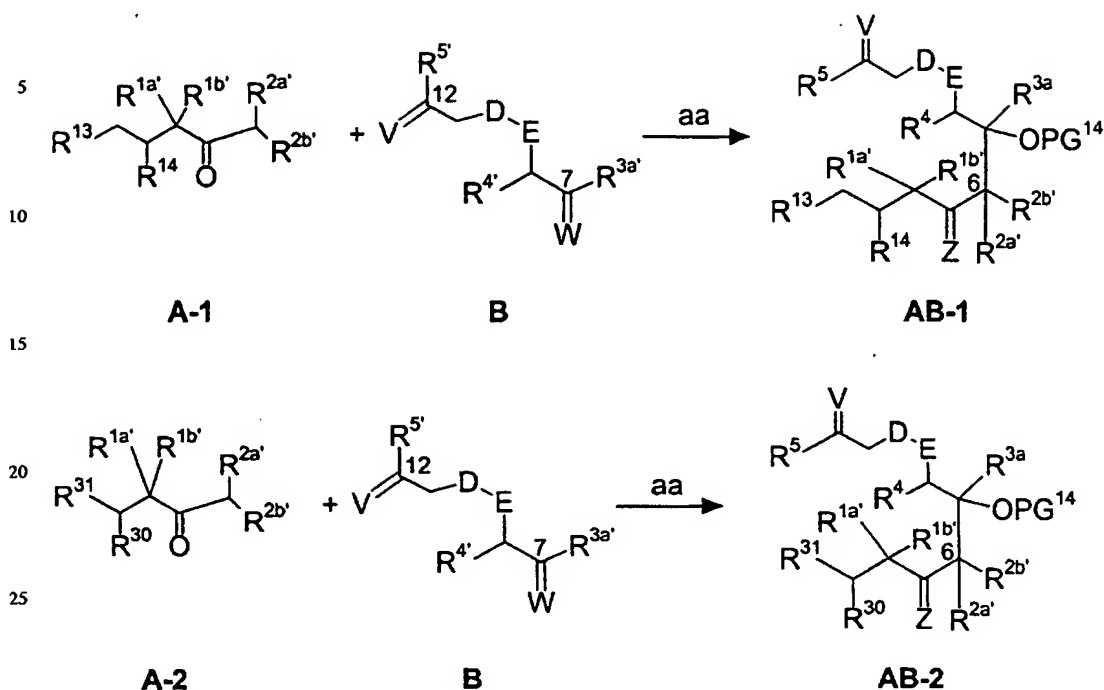
bzw.



AB-2

worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^{3a} , R^4 , R^5 , R^{13} , R^{14} , R^{30} , R^{31} , V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^{14} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor genannten Fragmenten A und B nach dem in Schema 3 gezeigten Verfahren erhalten.

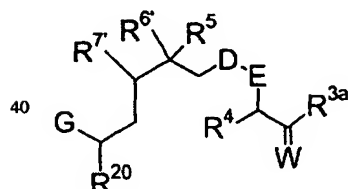
Schema 3



30 [0061] Schritt aa ($A + B \Rightarrow AB$):

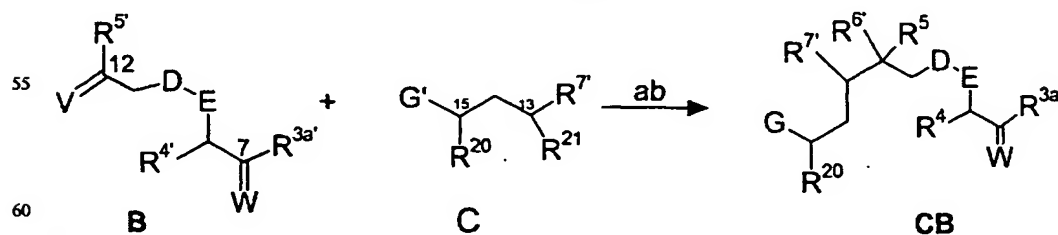
Die Verbindung B, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

35 [0062] Teilfragmente der allgemeinen Formel BC



worin R^{3a} , R^4 , R^5 , R^{20} , D, E, G und W die bereits genannten Bedeutungen haben und R^6 , R^7 gemeinsam eine Bindung oder eine CR^{33}_2 -Gruppe darstellen, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten B und C nach dem in Schema 4 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 4



65 [0063] Schritt ab ($B + C \Rightarrow BC$):

Die Verbindung C, in der R^{21} die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z. B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kaliumtert.butanolat, Natrium- oder Lithiumhexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung B, worin V die Bedeutung von Sauerstoff und W die Bedeutung zweier Alkoxygruppen OR^{19} , einer C_2-C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{18} hat, umgesetzt.

[0064] Für Bausteine, in denen R^6 und R^7 die Bedeutung CR^{33}_2 haben, erfolgt die Addition eines Carbens bzw. Car-

benoids an die 12,13-Doppelbindung. Hierzu werden in der Literatur beschriebene Verfahren genutzt.

[0065] Wenn R^{33} für Wasserstoff steht, so erfolgt die Cyclopropanierung vorzugsweise über eine Simmons-Smith Reaktion (siehe z. B.: Simmons et al. Organic Reactions 20, 1 (1973); Denis et al. Synthesis 549 (1972), Girad et al. J. Chem. Res (M) 2346 (1978); Ragankas et al. Can. J. Chem. 63, 2969 (1985); Jurlina et al. Can. J. Chem. 62, 1159 (1984).

[0066] Für Verbindungen, in denen R^{33} für zwei Halogenatome steht, erfolgt eine Addition des entsprechenden Halogencarbens nach in der Literatur beschriebenen Verfahren, von denen einige im Folgenden aufgelistet sind:

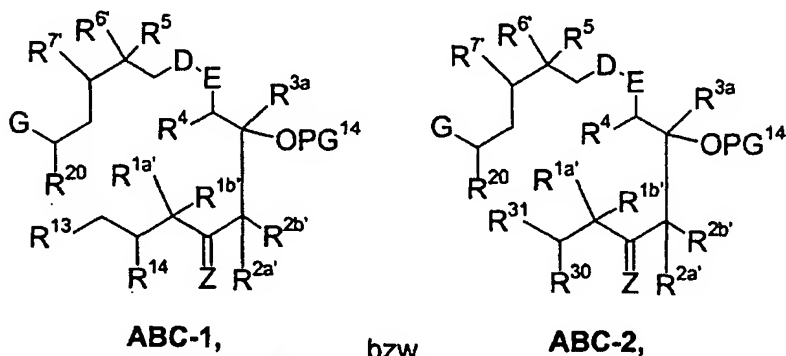
1. Addition von CCl_2 : $CCl_3CO_2Et/NaOMe$ (Parham et al. J. Am. Chem. Soc. 87, 321 (1965) oder $CHCl_3/NaOH$ (Noble et al. J. Am. Chem. Soc. 87, 2434 (1965)

2. Addition von CBr_2 : $CHBr_3/KOtBu$ (Birch et al. J. Am. Chem. Soc. 85, 4234 (1963) 3. Addition von CF_2 : $(PPh_3/CF_2Br_2/KF)$ (Bessard et al. Tetrahedron 46, 5213 (1990); $CClF_2CO_2Na/DME$, Rfl. (Unox et al. J. Am. Chem. Soc. 85, 1851 (1963); $CBr_2F_2/Zn/L_2$ (Dolbier et al. J. Org. Chem. 55, 5420 (1990).

[0067] Durch optionale Reduktion des Halogens (R^{33} = Halogen, vorzugsweise Br) mit Hydriden, vorzugsweise Bu_3SnH , erhält man ebenfalls Verbindungen mit R^{33} in der Bedeutung von Wasserstoff.

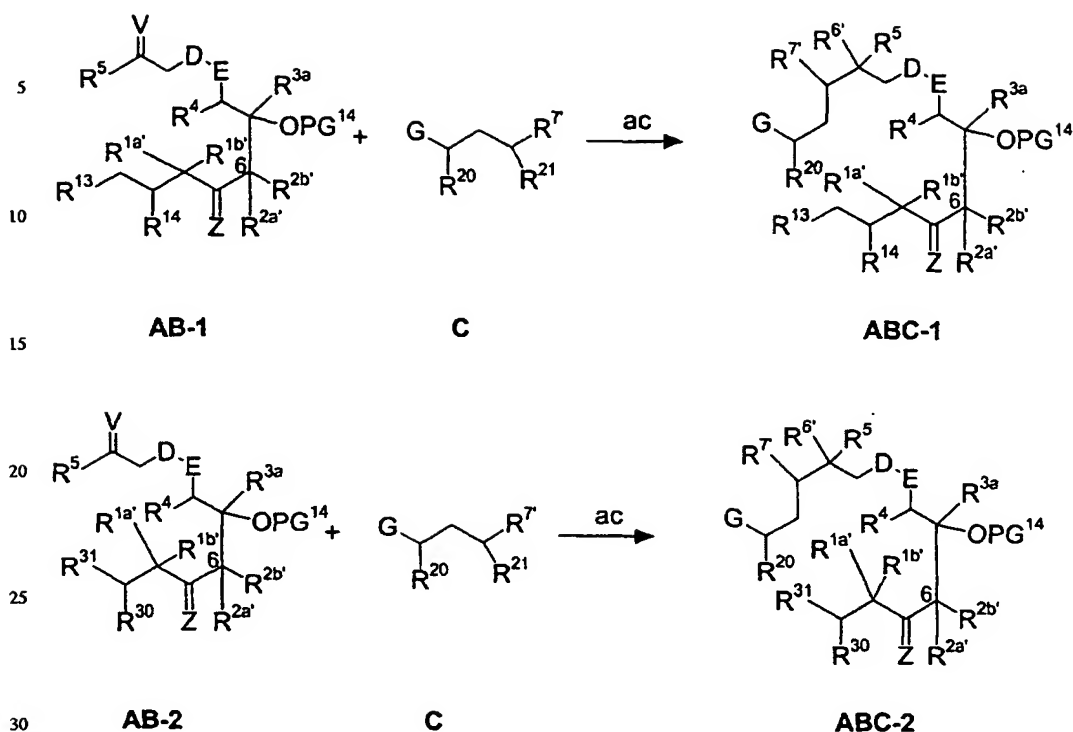
[0068] Die weiteren Umsetzungen können aber auch in Gegenwart der 12,13-Doppelbindung durchgeführt werden. In diesem Fall erfolgt die Addition des Carbens oder Carbenoids auf einer späteren Stufe.

[0069] Teilfragmente der allgemeinen Formel ABC ($AB + C$)



worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^{3a} , R^4 , R^5 , R^{13} , R^{14} , R^{30} , R^{31} , D, E, G und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG¹⁴ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG und R^6 , R^7 gemeinsam eine Bindung oder eine CY_2 -Gruppe darstellen, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten AB und C nach dem in Schema 5 und Schema 6 gezeigten Verfahren erhalten.

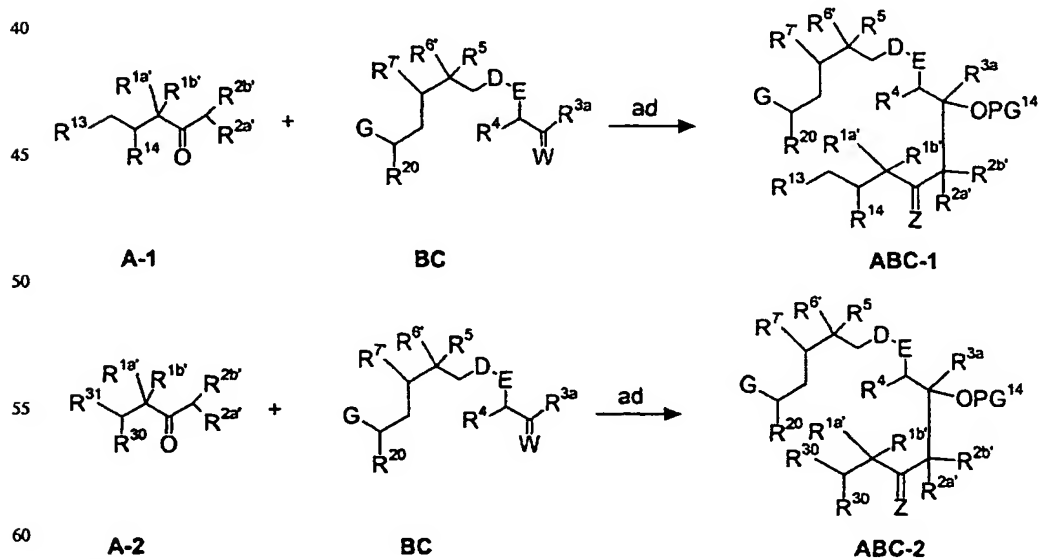
Schema 5



[0070] Schritt ac (AB + C ⇒ ABC):

Die Verbindung C, in der R²¹ die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen gegebenenfalls geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z. B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert.butanolat, Natrium- oder Lithiumhexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung AB, worin V die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat, umgesetzt.

Schema 6



[0071] Schritt ad (A + BC ⇒ ABC):

Die Verbindung BC, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

[0072] Schritt ae (ABC-1 ⇒ I):

Die Verbindungen ABC-1, in denen R¹³ eine Carbonsäure CO₂H und R²⁰ eine Hydroxylgruppe oder eine Aminogruppe

darstellt, setzt man nach den, dem Fachmann bekannten Methoden für die Bildung großer Macrolide bzw. Marolactame zu Verbindungen der Formel I, in denen A-Y die Bedeutung einer O-(C=O)-Gruppe oder NR²⁹-C(C=O)-Gruppe besitzt, um. Beispielsweise bevorzugt für die Lactonbildung wird die in "Reagents for Organic Synthesis, Vol. 16, p 353" beschriebene Methode unter Verwendung von 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid und geeigneten Basen wie z. B. Triethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Natriumhydrid. Beispielsweise bevorzugt für die Lactambildung wird die Umsetzung der Aminosäure (R¹³ eine Carbonsäure CO₂H und R²⁰ eine NHR²⁹-Gruppe) mit Diphenylphosphorylazid in Gegenwart einer Base.

[0073] Schritt af (ABC-1 ⇒ D):

Die Verbindungen ABC-1, in denen R¹³ eine Gruppe CH₂OH und R²⁰ eine Hydroxylgruppe darstellt, lassen sich vorzugsweise unter Verwendung von Triphenylphosphin und Azodiestern wie beispielsweise Azodicarbonsäurediethylester zu Verbindungen der Formel I, in denen A-Y die Bedeutung einer O-CH₂-Gruppe hat, umsetzen.

[0074] Die Verbindungen ABC, in denen R¹³ eine Gruppe CH₂-Hal oder CH₂OSO₂Alkyl oder CH₂OSO₂Aryl oder CH₂OSO₂Aralkyl und R²⁰ eine Hydroxylgruppe darstellt, lassen sich nach Deprotonierung mit geeigneten Basen wie beispielsweise Natriumhydrid, n-Buthyllithium, 4-Dimethylaminopyridin, Hünig-Base, Alkylhexamethyldisilazanen zu Verbindungen der Formel I, in denen A-Y die Bedeutung einer O-CH₂-Gruppe hat, zyklisieren.

[0075] Schritt ag (ABC-2 ⇒ D):

Die Verbindungen ABC-2, in denen R³⁰ und R³¹ gemeinsam ein Sauerstoffatom und R²⁰ eine NR²⁹SO₂CH₃-Gruppe darstellt, lassen sich durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen zum Sulfonamid I, in dem A-Y die Bedeutung einer NR²⁹SO₂-Gruppe hat, zyklisieren.

[0076] Schritt ah (ABC-2 ⇒ I):

Die Verbindungen ABC-2, in denen R³⁰ und R³¹ gemeinsam ein Sauerstoffatom und R²⁰ eine O-C(=O)CH₃-Gruppe darstellt, lassen sich durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Alkylhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen zum Lacton I, in dem A-Y die Bedeutung einer O-C(=O)-Gruppe hat, zyklisieren.

[0077] Schritt ai (ABC-2 ⇒ I):

Die Verbindungen ABC-2, in denen R³⁰ und R³¹ gemeinsam ein Sauerstoffatom und R²⁰ eine CH₂C(=O)CH₃-Gruppe darstellt, lassen sich durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Alkylhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen zum Lacton I, in dem A-Y die Bedeutung einer CH₂C(=O)-Gruppe hat, zyklisieren.

[0078] Einführung der Stickstofffunktion für R²⁰:

Die Aminogruppe NHR²⁹ kann auf der Stufe des C-Fragmentes, des BC-Fragmentes oder des ABC-Fragmentes nach den, dem Fachmann bekannten Methoden eingeführt werden. Bevorzugt ist die Herstellung aus dem Azid (R²⁰=N₃), das nach den, dem Fachmann bekannten Methoden vorzugsweise unter Verwendung eines Phosphins wie beispielsweise Triphenylphosphin in Gegenwart von Wasser in das gegebenenfalls für den weiteren Reaktionsverlauf zu schützende Amin (R²⁰=NHR²⁹) überführt wird. Die Einführung des Azides kann unter Anwendung der Mitsunobu-Reaktion in Gegenwart von Metallaziden vorzugsweise Natrium- oder Zinkazid oder durch Substitution einer geeigneten Abgangsgruppe wie beispielsweise eines Chlor-, Brom- oder Iodatomes, einer Alkylsulfonyloxy-, einer perfluorierten Alkylsulfonyloxy-, einer Arylsulfonyloxy- oder einer Aralkylsulfonyloxy-Gruppe durch Azide erfolgen.

[0079] Einführung der NR³²-Gruppe:

Stellen R6', R7' in I' gemeinsam eine Bindung dar, so läßt sich die Doppelbindung nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren beispielsweise unter Verwendung von Persäuren oder Dialkyldioxiranen in das Epoxid (R6', R7' gemeinsam ein Sauerstoffatom) überführen. Das Epoxid läßt sich dann durch Halogenide öffnen (R6' in der Bedeutung Halogen, vorzugsweise Brom, R7' in der Bedeutung einer Hydroxylgruppe) und durch Azide, vorzugsweise unter Verwendung von Natriumazid oder Zinkazid substituieren (R6' in der Bedeutung Azid, R7' in der Bedeutung einer Hydroxylgruppe). Die Stereochemie der Hydroxylgruppe läßt sich optional nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren invertieren. Bevorzugt ist die Methode nach Mitsunobu vorzugsweise unter Verwendung von Diethylazodicarboxylat oder Diisopropylazodicarboxylat und einer Benzoessäure, vorzugsweise unter Verwendung von p-Nitrobenzoessäure oder p-Chlorbenzoessäure. Das resultierende Benzoat kann dann unter milden Bedingungen nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren verseift werden. Bevorzugt ist die Verwendung wässrig-alkoholischer Natrium- oder Kaliumcarbonatlösungen oder Alkali- oder Erdalkalihydroxidlösungen. Der Alkohol (R7' in der Bedeutung einer Hydroxylgruppe) kann dann in eine Fluchtgruppe überführt werden, vorzugsweise in ein Mesylat oder Tosylat. Die intramolekulare Zyklisierung zum Aziridin (R³² in der Bedeutung von Wasserstoff) wird durch Umsetzung des Azides (R6' in der Bedeutung Azid, R7' in der Bedeutung einer Abgangsgruppe) mit Trialkylphosphinen oder Triarylphosphinen unter hydrolytischen Bedingungen durchgeführt. Die optionale Einführung eines Alkylrestes (R³² in der Bedeutung von Alkyl) erfolgt nach Deprotonierung und Umsetzung mit Alkylhalogeniden, vorzugsweise mit Alkyljodiden nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren. Die optionale Einführung eines Acylrestes (R³² in der Bedeutung von Acyl) erfolgt durch Umsetzung mit Anhydriden oder Acylhalogeniden, vorzugsweise Acylchloriden nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren.

[0080] Ist die Addition von Carbenen oder Carbenoiden des Typ CR³³ nicht bereits auf der Stufe des BC-Teilfragments erfolgt, so kann sie auf jeder beliebigen Zwischenstufe der ABC-Fragmente nach den bereits beschriebenen Verfahren durchgeführt werden.

[0081] Die flexible Funktionalisierung der beschriebenen Bausteine A, B und C gewährleistet auch eine von dem oben beschriebenen Verfahren abweichende Verknüpfungsreihenfolge, die zu den Bausteinen ABC führt. Diese Verfahren sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

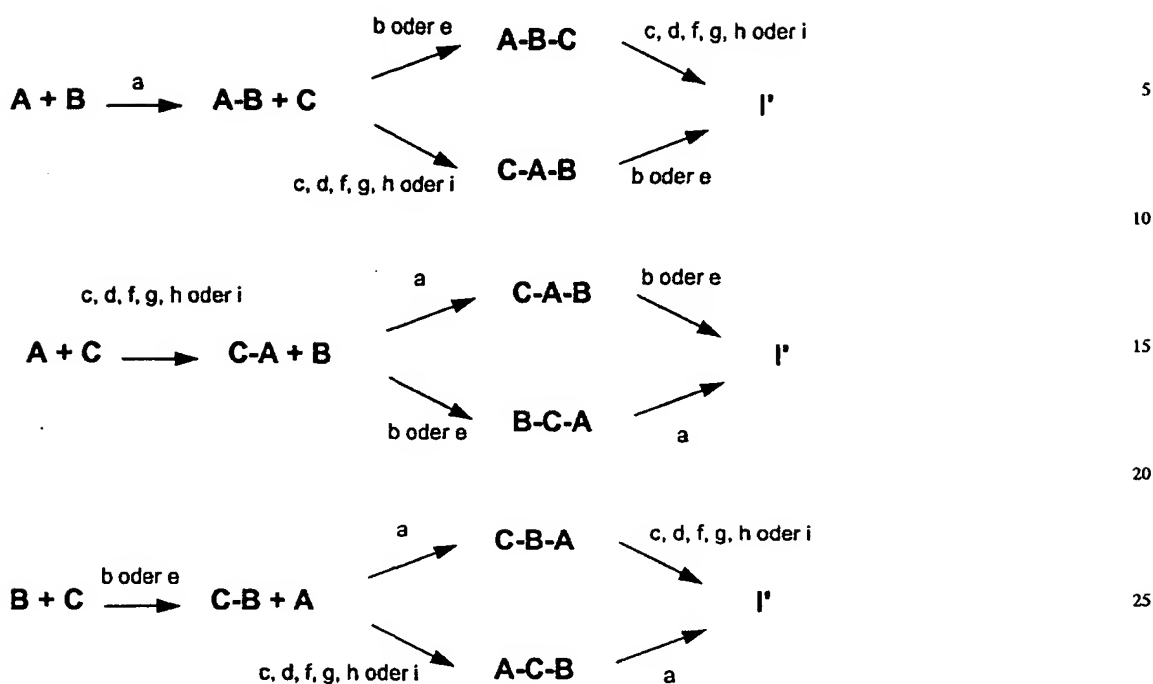
Verknüpfungs- möglichkeiten	Verknüpfungs- methoden a bis e	Voraussetzungen
5 A + B \Rightarrow A-B	a: Aldol (siehe Schema 3)	Z = W = Sauerstoff
10 B + C \Rightarrow B-C	b: Wittig (analog Schema 4) e: McMurry	U = Sauerstoff und R ²¹ = Wittigsalz, Phosphinoxid oder Phosphonat U = V = Sauerstoff
15 A + C \Rightarrow A-C	c: Veresterung (z. B. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und 4-Dimethylaminopyridin) d: Veretherung (z.B. nach Mitsunobu) f: Amidbildung (z.B. mit (PhO) ₂ P(O)N ₃) in Gegenwart einer Base in einem inerten Lösungsmittel. g: Ketonbildung durch Aldolreaktion mit einer starken Base. h: Sulfonamidbildung in Gegenwart einer starken Base. i: Amidbildung in Gegenwart einer starken Base.	R ¹³ = CO ₂ R ^{13b} oder COHal und R ²⁰ = Hydroxyl R ¹³ = CH ₂ OH und R ²⁰ = Hydroxyl oder OSO ₂ -Alkyl oder OSO ₂ -Aryl oder OSO ₂ -Aralkyl R ¹³ = CO ₂ R ^{13b} oder COHal und R ²⁰ = NHR ²⁹ R ²⁰ = CH ₂ C(=O)CH ₃ und R ³⁰ , R ³¹ = Sauerstoff R ²⁰ = NR ²⁹ SO ₂ CH ₃ und R ³⁰ , R ³¹ = Sauerstoff R ²⁰ = NR ²⁹ C(=O)CH ₃ und R ³⁰ , R ³¹ = Sauerstoff

55 [0082] Nach diesen Verfahren lassen sich die Bausteine A, B und C, wie in Schema 7 angegeben, verknüpfen:

60

65

Schema 7



[0083] Freie Hydroxylgruppen in I, A, B, C, AB, BC, ABC können durch Veretherung oder Veresterung, freie Carbo- 30
nylgruppen durch Ketalisierung, Enoetherbildung oder Reduktion weiter funktionell abgewandelt sein.

[0084] Die Erfindung betrifft alle Stereoisomeren dieser Verbindungen und auch deren Gemische.

[0085] Die Erfindung betrifft weiterhin alle Prodrugformulierungen dieser Verbindungen, d. h. alle Verbindungen, die 35
in vivo eine bioaktive Wirkstoffkomponente der allgemeinen Formel I freisetzen.

[0086] Biologische Wirkungen und Anwendungsbereiche der neuen Derivate:

Die neuen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Pharmaka. Sie interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mi- 35
krotubuli stabilisieren und sind somit in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen. Dies betrifft vor al-
lem schnell wachsende, neoplastische Zellen, deren Wachstum durch interzelluläre Regelmechanismen weitgehend unbe-
einflußt ist. Wirkstoffe dieser Art sind prinzipiell geeignet zur Behandlung maligner Tumoren. Als Anwendungsbereich
seien beispielweise genannt die Therapie von Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken- 40
Karzinomen, dem malignen Melanom, der akuten lymphozytären und myelocytären Leukämie. Die erfindungsgemäßen
Verbindungen eignen sich aufgrund ihrer Eigenschaften prinzipiell zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behand-
lung chronischer entzündlicher Erkrankungen wie beispielsweise der Psoriasis, der multiplen Sklerose oder der Arthritis.
Zur Vermeidung unkontrollierter Zeliwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten
lassen sie sich prinzipiell in die hierfür verwendeten polymeren Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemä- 45
ßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit wei-
teren in der Tumorthherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

[0087] Als Beispiele seien genannt die Kombination mit

- Platinkomplexen wie z. B. Cisplatin, Carboplatin, 50
- interkalierenden Substanzen z. B. aus der Klasse der Anthracycline wie z. B. Doxorubicin oder aus der Klasse der Antrapyrazole wie z. B. CI-941,
- mit Tubulin interagierenden Substanzen z. B. aus der Klasse der Vinka-Alkaloide wie z. B. Vincristin, Vinblastin oder aus der Klasse der Taxane wie z. B. Taxol, Taxotere oder aus der Klasse der Makrolide wie z. B. Rhizoxin oder andere Verbindungen wie z. B. Colchicin, Combretastatin A-4, Discodermolid und seine Analoga, 55
- DNA Topoisomeraseinhibitoren wie z. B. Camptothecin, Etoposid, Topotecan, Teniposid,
- Folat- oder Pyrimidin-Antimetaboliten wie z. B. Lometrexol, Gemcitabin,
- DNA alkylierenden Verbindungen wie z. B. Adozelesin, Dystamycin A,
- Inhibitoren von Wachstumsfaktoren (z. B. von PDGF, EGF, TGF β , EGF) wie z. B. Somatostatin, Suramin, Bom- 60
besin-Antagonisten,
- Inhibitoren der Protein Tyrosin Kinase oder der Protein Kinasen A oder C wie z. B. Erbstatin, Genistein, Staurosporin, Ilmofofosin, 8-Cl-cAMP,
- Antihormonen aus der Klasse der Antigestagene wie z. B. Mifepriston, Onapriston oder aus der Klasse der Anti- 65
östrogene wie z. B. Tamoxifen oder aus der Klasse der Antiandrogene wie z. B. Cyproteronacetat,
- Metastasen inhibierenden Verbindungen z. B. aus der Klasse der Eicosanoide wie z. B. PGI $_2$, PGE $_1$, 6-Oxo-PGE $_1$ sowie deren stabiler Derivate (z. B. Ilprost, Cicaprost, Misoprostol).
- Inhibitoren onkogener RAS-Proteine, welche die mitotische Signaltransduktion beeinflussen wie beispielsweise Inhibitoren der Farnesyl-Protein-Transferase,

– natürlichen oder künstlich erzeugten Antikörpern, die gegen Faktoren bzw. deren Rezeptoren, die das Tumorstadium fördern, gerichtet sind wie beispielsweise der erbB2-Antikörper.

[0088] Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel auf Basis der pharmazeutisch verträglichen, d. h. in den verwendeten Dosen nicht toxischen Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls zusammen mit den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

[0089] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können mit Liposomen verkapselt oder in ein α -, β - oder γ -Cyclodextrinclathrat eingeschlossen sein. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die enterale, percutane, parenterale oder lokale Applikation verarbeitet werden. Sie können in Form von Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wässrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes und Gelen verabreicht werden.

[0090] Der oder die Wirkstoffe können dabei mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie z. B. Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tweens oder Myrj, Magnesiumstearat, wässrigen oder nicht wässrigen Trägern, Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z. B. etherischen Ölen) gemischt werden.

[0091] Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff zumindest eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten. Eine Dosisseinheit enthält etwa 0,1–100 mg Wirkstoff(e). Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 0,1–1000 mg pro Tag.

[0092] Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne sie darauf einschränken zu wollen. Als Ausgangsverbindungen dienen die in der PCT/EP00/01333 und in der PCT/IB00/00657 beschriebenen Epotihion-Derivate mit einer 12,13-Doppelbindung, die analog wie es für die 12,13-Olefine in der WO 99/54318 bzw. in der WO 99/54319 beschrieben ist, zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt werden.

Experimentelle Beispiele aus der PCT/EP00/01333

Beispiel 1

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
In Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren erhält man aus dem Phosphoniumsalz aus Beispiel 1j 36,5 mg der Titelverbindung als schwach gelbgefärbtes Öl.
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 0.93 (3H), 0.94 (3H), 1.10 (3H), 0.8–1.4 (6H), 1.21 (3H), 1.62 (1H), 1.66 (3H), 1.87 (1H), 2.24 (1H), 2.3–2.6 (3H), 2.64 (3H), 2.73 (1H), 3.13 (1H), 3.53 (1H), 4.22 (1H), 5.16 (1H), 5.36 (1H), 6.22 (1H), 7.46 (1H) ppm.

Beispiel 1b

(2Z)-3-(2-Methylthiazol-4-yl)-2-fluor-2-propensäureethylester
Zu einer Suspension von 9.64 g Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl) in 120 ml Dimethoxyethan fügt man bei 0°C eine Lösung von 58.7 g Phosphonofluoressigsäuretriethylester in 120 ml Dimethoxyethan. Man rührt 40 Minuten und tropft dann eine Lösung von 15.4 g des unter Beispiel 1a hergestellten Aldehyds in 120 ml Dimethoxyethan zu und rührt anschließend 2 Stunden bei 24°C unter Argon. Nach dem versetzen mit wässriger Ammoniumchlorid-Lösung extrahiert man dreimal mit Essigester, wäscht die organische Phase mit verdünnter Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Das Gemisch der Z- und E-konfigurierten Olefine trennt man durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Mit Hexan/Essigester 4 : 6 bis 3 : 7 erhält man neben 3.9 g einer Mischfraktion 7.5 g (2E)-3-(2-Methylthiazol-4-yl)-2-fluor-2-propensäureethylester und 7.3 g der Titelverbindung als farblose Öle.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.36 (3H), 2.73 (3H), 4.33 (2H), 7.20 (1H), 7.67 (1H) ppm.

Beispiel 1c

(2Z)-3-(2-Methylthiazol-4-yl)-2-fluor-2-propen-1-ol
Zu einer Lösung aus 18,8 g des vorstehend hergestellten Esters in 260 ml Toluol tropft man bei –70°C unter Stickstoff 136 ml einer 1.2 molaren Lösung von DiBAH in Toluol. Nach einer Stunde tropft man langsam 55 ml Isopropanol und anschließend 68 ml Wasser dazu und rührt 2 Stunden kräftig nach. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und gut mit Essigester gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt, der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–70% Essigester erhält man 13,4 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.69 (3H), 3.71 (1H), 4.27 (2H), 6.18 (1H), 7.35 (1H) ppm.

Beispiel 1d

(2Z)-3-(2-Methylthiazol-4-yl)-2-fluor-2-propenal

Beispiel 1e

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3,1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-fluor-4-penten-1-on
Es werden 17,6 g wasserfreies Chrom(II)chlorid in 210 ml THF unter Argon vorgelegt und mit 766 mg Lithiumiodid versetzt. Anschließend wird eine Lösung aus 9,8 g des vorstehend hergestellten Aldehyds und 18,8 g (4S,5R)-3-(Broma-

cetyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on in 38 ml THF dazugetropft. Es wird 3 Stunden nachgerührt. Man gibt 150 ml gesättigte Natriumchlorid-Lösung dazu, rührt 30 Minuten und trennt die Phasen. Die wäßrige Phase wird zweimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen einmal mit Wasser, einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–60% Essigester erhält man 11,22 g der Titelverbindung neben 9,53 g einer Mischfraktion und 1,8 g der entsprechenden diastereomeren Titelverbindung als helle Öle.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.93 (3H), 2.71 (3H), 3.36 (1H), 3.52 (1H), 4.82 (1H), 5.72 (1H), 6.29 (1H), 7.2–7.5 (6H) ppm.

Beispiel 1f

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3,1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-fluor-4-penten-1-on

Zu einer Lösung aus 11,2 g der vorstehend hergestellten Titelverbindung in 86 ml Methylenchlorid tropft man bei –70°C unter Stickstoff 4,68 ml Lutidin und rührt 5 Minuten nach. Dann wird langsam 8,56 ml tert.-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat zugetropft. Nach einer Stunde versetzt man mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und läßt das Reaktionsgemisch auf 25°C erwärmen. Man verdünnt mit Ether, wäscht einmal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/Ether 1 : 1 erhält man 9,3 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.15 (6H), 0.90 (9H), 0.93 (3H), 2.70 (3H), 3.27 (1H), 3.57 (1H), 4.77 (1H), 4.90 (1H), 5.66 (1H), 6.15 (1H), 7.26–7.50 (6H) ppm.

Beispiel 1g

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-fluor-4-pentensäureethylester

Zu einer Lösung aus 15,5 g der vorstehend hergestellten Titelverbindung in 70 ml Ethanol gibt man 2,8 ml Titan(IV)ethylat und kocht 4 Stunden am Rückfluß unter Stickstoff. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in 70 ml Essigester aufgenommen, mit Wasser versetzt und 20 Minuten gerührt. Titanoxid wird abgesaugt, gut mit Essigester gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Hexan versetzt, die Kristalle werden abgesaugt und zweimal mit Hexan gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–50% Essigester erhält man 11,9 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.11 (6H), 0.91 (9H), 1.26 (3H), 2.70 (2H), 2.71 (3H), 4.15 (2H), 4.74 (1H), 6.12 (1H), 7.37 (1H) ppm.

Beispiel 1h

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-fluor-4-penten-1-ol

Zu einer Lösung aus 10,5 g der vorstehend hergestellten Titelverbindung in 250 ml Toluol tropft man unter Stickstoff bei –70°C langsam 58,6 ml einer 1,2 molaren Lösung von DIBAH in Toluol und rührt eine Stunde bei –30°C. Man tropft langsam bei –70°C 10 ml Isopropanol dazu, anschließend 22 ml Wasser und rührt bei 25°C 2 Stunden kräftig nach. Der Niederschlag wird abgesaugt, gut mit Essigester gewaschen, und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–70% Essigester erhält man 7,73 g der Titelverbindung als gelbes Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.12 (3H), 0.16 (3H), 0.93 (9H), 2.00 (2H), 2.72 (3H), 3.77 (1H), 3.86 (1H), 4.53 (1H), 6.13 (1H), 7.36 (1H) ppm.

Beispiel 1i

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-1-iod-4-fluor-4-penten

Zu einer Lösung aus 7,31 g Triphenylphosphin in 106 ml Methylenchlorid gibt man 1,90 g Imidazol. Zu dieser Lösung gibt man 7,07 g Iod, läßt 10 Minuten rühren und tropft dann eine Lösung aus 7,7 g der vorstehend hergestellten Titelverbindung in 28 ml Methylenchlorid zu und rührt 30 Minuten. Es wird abfiltriert, gut mit Ether gewaschen, und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/0–10% Essigester erhält man 8,2 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.11 (3H), 0.16 (3H), 0.93 (9H), 2.23 (2H), 2.71 (3H), 3.24 (2H), 4.36 (1H), 6.12 (1H), 7.36 (1H) ppm.

Beispiel 1j

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-fluor-4-pententriphenylphosphoniumiodid

Man mischt 8,16 g der vorstehend hergestellten Titelverbindung mit 5,33 g Triphenylphosphin und rührt unter Stickstoff bei 100°C 2 Stunden. Nach dem Abkühlen wird der feste Rückstand zweimal mit Ether und wenig Essigester verrieben, wobei die überstehende Lösung abpipettiert wird. Dann wird der Rückstand in Methanol gelöst und im Vakuum eingeeengt. Der feste Schaum wird wieder in wenig Methanol gelöst, mit Toluol versetzt und wieder im Vakuum eingeeengt. Dieser Vorgang wird zweimal wiederholt, anschließend wird der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 12,4 g der Titelverbindung als feste Substanz.

Fp.: 70–72°C

Beispiel 2

- 5 (4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
In Analogie zu Beispiel 1 erhält man aus dem Phosphoniumsalz aus Beispiel 1j 41,5 mg der Titelverbindung als schwach gelbgefärbtes Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.99 (3H), 1.05 (3H), 0.8–1.4 (6H), 1.16 (3H), 1.30 (3H), 1.5–1.7 (1H), 1.76 (1H), 2.00 (1H), 2.18 (1H), 2.43 (1H), 2.56 (1H), 2.63 (2H), 2.70 (3H), 3.25 (1H), 3.40 (2H), 3.66 (1H), 4.30 (1H), 5.13 (1H), 5.61 (1H), 6.18 (1H), 7.48 (1H) ppm.

Beispiel 3

- 15 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)
Zu 15 mg der in Beispiel 1 hergestellten Titelverbindung in 0,3 ml Acetonitril gibt man bei 0°C unter Argon 0,172 ml EDTA und 0,288 ml 1,1,1-Trifluoräceton, anschließend eine Mischung aus 35,0 mg Oxon und 20,2 mg Natriumhydrogencarbonat. Man rührt 3,5 Stunden bei 0°C. Man versetzt mit 2 ml Natriumthiosulfatlösung, rührt 5 Minuten und verdünnt mit 80 ml Essigester. Die organische Phase wird einmal mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch zweifache präparative Dickschichtchromatographie gereinigt. Mit Methylenchlorid/Essigester 2 : 8 (1.PDC) bzw. Methylenchlorid/methanol
 20 98 : 2 (2.PDC), erhält man 2,5 mg der Titelverbindung A als unpolare Komponente und 6 mg der Titelverbindung B als polare Komponente als farblose Öle.
¹H-NMR (MeOH-d₄) von A: δ = 0.99 (3H), 1.04 (3H), 0.8–1.9 (11H), 1.30 (3H), 1.41 (3H), 2.17 (2H), 2.47 (1H), 2.58 (1H), 2.71 (3H), 3.01 (1H), 3.2–3.4 (1H), 3.78 (1H), 4.33 (1H), 4.8–5.0 (1H), 5.71 (1H), 6.26 (1H), 7.53 (1H) ppm.
¹H-NMR (MeOH-d₄) von B: δ = 0.99 (3H), 1.01 (3H), 0.9–1.9 (6H), 1.12 (3H), 1.30 (3H), 1.33 (3H), 1.95–2.10 (4H),
 30 2.18 (2H), 2.41 (1H), 2.48 (1H), 2.70 (3H), 3.2–3.4 (1H), 3.63 (1H), 3.85 (1H), 4.34 (1H), 5.34 (1H), 5.63 (1H), 6.19 (1H), 7.51 (1H) ppm.

Beispiel 4

- 35 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und
(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)
In Analogie zu Beispiel 3 erhält man aus 38 mg der in Beispiel 2 hergestellten Titelverbindung 8.8 mg der Titelverbindung A als unpolare Komponente und 9.0 mg der Titelverbindung B als polare Komponente als farblose Öle.
 40 ¹H-NMR (MeOH-d₄) von A: δ = 0.95 (3H), 1.00 (3H), 0.8–1.65 (8H), 1.14 (3H), 1.28 (3H), 1.33 (3H), 1.91 (1H), 2.18 (2H), 2.54 (2H), 2.68 (3H), 3.05 (1H), 3.43 (1H), 3.63 (1H), 4.26 (1H), 5.66 (1H), 6.24 (1H), 7.52 (1H) ppm.
¹H-NMR (MeOH-d₄) von B: δ = 0.95 (3H), 1.02 (3H), 0.8–1.7 (8H), 1.14 (3H), 1.29 (3H), 1.32 (3H), 1.77 (1H), 2.09 (1H), 2.23 (1H), 2.5–2.65 (2H), 2.69 (3H), 3.14 (1H), 3.33 (1H), 3.70 (1H), 4.38 (1H), 5.66 (1H), 6.21 (1H), 7.51 (1H)
 45 ppm.

Beispiel 5

- 50 (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-Chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl) ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 5a

- 2-Methylthiazol-4-carbaldehyd
 55 50 g Ethyl-2-methylthiazole-4-carboxylat werden in 700 ml Methylenchlorid gelöst, auf –70°C gekühlt und vorsichtig mit 390 ml Diisobutylaluminiumhydrid (1,2 molar in Toluol) versetzt. Nach 1 h war die Umsetzung noch nicht vollständig, es wurden nochmals 40 ml Diisobutylaluminiumhydrid zuge tropft. Nach weiteren 40 Min. wurde das Reaktionsgemisch vorsichtig mit 100 ml Isopropanol versetzt und 15 Minuten gerührt. Anschließend werden 215 ml Wasser zuge tropft und das Kühlbad entfernt. Nach 2 h wurde der kristalline Niederschlag über ein Fritte abgesaugt, mit Essigester gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Man erhält 36,1 g der Titelverbindung.
 60 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,8 (3H), 8,05 (1H), 10,00 (1H) ppm.

Beispiel 5b

- 65 (2Z)-3-(2-Methylthiazol-4-yl)-2-chlor-2-propensäureethylester
Zu einer Suspension von 9 g Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl) in 165 ml Dimethoxyethan fügt man, innerhalb von 15 Minuten, bei 0°C unter Stickstoff, eine Lösung von 97 g Triethyl-2-chloro-2-phosphonoacetat in 165 ml Dimethoxyethan. Man rührt 45 Minuten bei 24°C und tropft dann eine Lösung von 31,8 g der unter Beispiel 5a herge-

stellten Titelverbindung in 165 ml Dimethoxyethan zu und rührt anschließend 1 Stunde nach. Nach dem Versetzen mit wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung extrahiert man 3x mit Essigester, wäscht die organische Phase mit verdünnter Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Das Gemisch der Z- und E-konfigurierten Olefine trennt man durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester 10–30% und anschließender Kristallisation aus Hexan erhält man 32 g der Titelverbindung. (FP. 61°C–62°C) 5
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,37 (3H), 2,76 (3H), 4,33 (2H), 8,13 (1H), 8,18 (1H) ppm.

Beispiel 5c

(2Z)-3-(2-Methylthiazol-4-yl)-2-chlor-2-propen-1-ol 10
 In Analogie zu Beispiel 1c erhält man aus 32 g des in Beispiel 5b hergestellten Esters, in Toluol als Lösungsmittel, 22,8 g der Titelverbindung.

Beispiel 5d

(2Z)-3-(2-Methylthiazol-4-yl)-2-chlor-2-propenal 15
 9,8 g des in Beispiel 5c hergestellten Alkohols werden in 500 ml Methylenchlorid gelöst und mit 26,14 ml Triethylamin versetzt. Anschließend werden 16,14 g SO₂-Pyridin-Komplex addiert und 1 h bei 24°C gerührt. Nun wird mit Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach eindampfen im Vakuum erhält man 10,03 g der Titelverbindung. 20

Beispiel 5e

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-chlor-4-penten-1-on 25
 In Analogie zu Beispiel 1e erhält man aus 3,3 g des in Beispiel 5d hergestellten Aldehyds 1,4 g der Titelverbindung.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,95 (3H), 2,7 (3H), 3,38 (1H), 3,45–3,55 (1H), 3,56 (1H), 4,8 (1H), 4,89 (1H), 5,7 (1H), 7,18 (1H), 7,28–7,48 (5H), 7,83 (1H) ppm.

Beispiel 5f

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-chlor-4-penten-1-on 30
 In Analogie zu Beispiel 1f erhält man aus 1,4 g des in Beispiel 5e hergestellten Alkohols 580 mg der Titelverbindung.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,11 (3H), 0,15 (3H), 0,9 (9H), 0,85–0,95 (3H), 2,7 (3H), 3,26 (1H), 3,58 (1H), 4,77 (1H), 4,99 (1H), 5,64 (1H), 7,05 (1H), 7,25–7,46 (5H), 7,83 (1H) ppm. 35

Beispiel 5g

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-chlor-4-pentensäureethylester 40
 In Analogie zu Beispiel 1g erhält man aus 12,5 g des in Beispiel 5f hergestellten Silylethers 9,1 g der Titelverbindung.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,09 (3H), 0,1 (3H), 0,9 (9H), 1,26 (3H), 2,68–2,78 (2H), 2,72 (3H), 4,15 (2H), 4,82 (1H), 7,04 (1H), 7,8 (1H) ppm.

Beispiel 5h

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-chlor-4-penten-1-ol 45
 In Analogie zu Beispiel 1h erhält man aus 9,1 g des in Beispiel 5g hergestellten Ethylesters 7,5 g der Titelverbindung.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,09 (3H), 0,14 (3H), 0,94 (9H), 1,92–2,12 (3H), 2,72 (3H), 3,68–3,88 (2H), 4,58 (1H), 7,04 (1H), 7,81 (1H) ppm. 50

Beispiel 5i

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-1-iod-4-chlor-4-penten 55
 In Analogie zu Beispiel 1i erhält man aus 1,7 g des in Beispiel 5h hergestellten Alkohols 2,02 g der Titelverbindung.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,08 (3H), 0,14 (3H), 0,92 (9H), 2,1–2,33 (2H), 2,72 (3H), 3,2 (2H), 4,45 (1H), 7,03 (1H), 7,82 (1H) ppm.

Beispiel 5j

(3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-chlor-4-pententriphenylphosphoniumiodid 60
 In Analogie zu Beispiel 1j erhält man aus 9,6 g des in Beispiel 5i hergestellten Iodids 14,8 g der Titelverbindung.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,1 (3H), 0,18 (3H), 0,9 (9H), 2,07 (2H), 2,69 (3H), 3,47–3,63 (1H), 3,68–3,85 (1H), 4,99 (1H), 7,21 (1H), 7,67–7,87 (16H) ppm. 65

Beispiel 5k

(2S,6E/Z,9S,10Z)-10-chlor-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-2,6-dimethyl-undeca-

6,10-dienol-tetrahydropyran-2-yl-ether

Zu einer Lösung aus 8 g des in Beispiel 5j hergestellten Phosphoniumsalzes in 22 ml Tetrahydrofuran werden, bei 0°C unter Stickstoff, vorsichtig 6,94 ml Butyllithium (1,6molar in Hexan) getropft und 20 Minuten gerührt (dunkelrote Lösung). Nun wurden 1,69 g (6S)-6-Methyl-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl(oxy)-heptan-2-on, gelöst in 11 ml Tetrahydrofuran, zum Reaktionsgemisch getropft. Das Reaktionsgemisch rührte 30 Minuten nach und wurde anschließend mit 11 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Nach weiteren 5 Minuten wurde das Reaktionsgemisch mit Essigester verdünnt, 1× mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Ether 0–50% erhält man 4,8 g der Titelverbindung.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05–0,1 (6H), 0,85–0,95 (12H), 1,0–2,52 (14H), 1,6 (3H), 2,7 (3H), 3,07–3,27 (1H), 3,42–3,54 (3H), 3,86 (1H), 4,26 (1H), 4,56 (1H), 5,12 (1H), 6,97 (1H), 7,81 (1H) ppm.

Beispiel 5l

(2S,6E/Z,9S,10Z)-10-chlor-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dienol

Zu einer Lösung aus 2,9 g des in Beispiel 5k hergestellten Olefins in 40 ml Ethanol werden 134,38 mg Pyridinium-p-toluolsulfonat addiert und 6 Stunden, bei 55°C unter Stickstoff, gerührt. Anschließend wird im Vakuum eingedampft. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester 0–30% erhält man 1,73 g der Titelverbindung.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05–0,1 (6H), 0,92 (9H), 1,02/1,09 (3H), 1,59/1,61 (3H), 1,15–1,8 (4H), 1,93–2,08 (2H), 2,23–2,52 (3H), 2,72 (3H), 4,27 (1), 5,15 (1H), 6,95/6,98 (1H), 7,81 (1H), 9,54/9,6 (1H) ppm.

Beispiel 5m

(2S,6E/Z,9S,10Z)-10-chlor-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dienal

Zu einer Lösung aus 1,5 g des in Beispiel 5l hergestellten Alkohols in 32,7 ml Methylenchlorid und 11 ml Dimethylsulfid gibt man bei Raumtemperatur unter Stickstoff 2,28 ml Triethylamin. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 1,042 g SO₃-Pyridin-Komplex versetzt und 35 Minuten gerührt. Nach Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung wird 5 Minuten nachgerührt, mit Ether verdünnt, mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 216 mg der Titelverbindung.

Beispiel 5n

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Chlor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-1,3,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien-7-ol

3,3 ml Butyllithium (1,6 molar in Hexan) werden auf 0°C gekühlt und vorsichtig mit einer Lösung aus 535 mg Diisopropylamin in 12 ml Tetrahydrofuran versetzt.

[0093] Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf –70°C gekühlt und mit einer Lösung aus 1,78 g (3S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4-dimethyl-heptan-5-on in 12 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Es wird 1 Stunde bei bleibender Temperatur gerührt. Nun wird eine Lösung aus 1,34 g des in Beispiel 5 m hergestellten Aldehyds in 9,7 ml Tetrahydrofuran zum Reaktionsgemisch getropft und nochmals 1,5 Stunden gerührt. Anschließend wird mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, mit Ether verdünnt, 2× mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester 25% erhält man 2,52 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,0–0,1 (18H), 0,77/0,81 (3H), 0,7–1,8 (8H), 0,85–0,9 (27H), 1,0 (3H), 1,07 (3H), 1,21 (3H), 1,58 (3H), 1,9–2,04 (2H), 2,34–2,47 (2H), 2,71 (3H), 3,28 (2H), 3,53–3,7 (2H), 3,88 (1H), 4,18–4,28 (1H), 5,11 (1H), 6,92 (1H), 7,79 (1H) ppm.

Beispiel 5o

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Chlor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-1,3,7,15-tetrakis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien

Zu einer Lösung aus 1,52 g des in Beispiel 5n hergestellten Alkohols gelöst in 21,3 ml Methylenchlorid tropft man bei 0°C unter Stickstoff 722 µl Lutidin. Nach 5 Minuten gibt man 813 µl tert.-Butyldimethylsilyltriflat zum Reaktionsgemisch und rührt 1,5 Stunden nach. Anschließend wird mit Ether verdünnt, 1× mit 1 N Salzsäure, 2× mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Ether 0–20% erhält man 221 mg der Titelverbindung.

Beispiel 5p

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Chlor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,6,8,12-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien-1-ol

Zu einer Lösung aus 1,9 g des in Beispiel 5o hergestellten Silyl ethers in 15 ml Methylenchlorid und 15 ml Methanol gibt man bei 0°C unter Stickstoff 453,45 mg Campher-10-sulfonsäure und rührt 2 Stunden nach. Anschließend wird mit 13 ml Triethylamin versetzt, nach 5 Minuten wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben, mit Methylenchlorid verdünnt, die organische Phase 1× mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 1,41 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02–0,13 (18H), 0,85–0,96 (30H), 1,08 (3H), 1,23 (3H), 1,6 (3H), 1,0–2,1 (10H), 2,32–2,52

(2H), 2,72 (3H), 3,13 (1H), 3,65 (2H), 3,8 (1H), 4,08 (1H), 4,21–4,3 (1H), 5,13 (1H), 6,98 (1H), 7, 8 (1H) ppm.

Beispiel 5q

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Chlor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy]-4,4,6,8,12-pentamethyl-heptadeca-12,16-dienal 5
Zu einer Lösung aus 1,4 g des in Beispiel 5p hergestellten Alkohols in 19 ml Methylenchlorid und 4,5 ml Dimethylsulfid gibt man bei Raumtemperatur unter Stickstoff 1,14 ml Triethylamin. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 520 mg SO₃-Pyridin-Komplex versetzt und 2 Stunden gerührt. Nach Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung wird 5 Minuten gerührt, mit Ether verdünnt, 2× mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 1,44 g der Titelverbindung. 10

Beispiel 5r

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Chlor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy]-4,4,6,8,12-pentamethyl-heptadeca-12,16-diensäure 15
Zu einer Lösung aus 1,44 g des in Beispiel 5q hergestellten Aldehyds in 35 ml Aceton gibt man bei –30°C unter Stickstoff 1,89 ml Jones Reagenz. Nach 45 Minuten wird das Reaktionsgemisch mit 1,3 ml Isopropanol versetzt, 10 Minuten gerührt, mit Ether verdünnt, 3× mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels präparativer Dünnschichtchromatographie mit Hexan/Ether 50% (3× gelaufen) erhält man 202 mg der Titelverbindung. 20
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03–0,16 (18H), 0,88–0,94 (30H), 1,09 (3H), 1,15 (3H), 1,18 (3H), 1,7 (3H), 1,0–2,44 (12H), 2,7 (3H), 3,15 (1H), 3,72 (1H), 4,32 (1H), 4,42 (1H), 5,19 (1H), 7,25 (1H), 7,87 (1H) ppm.

Beispiel 5s

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Chlor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-3,7-bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy]-15-hydroxy-4,4,6,8,12-pentamethyl-heptadeca-12,16-diensäure 25
Zu einer Lösung aus 22 mg der in Beispiel 5r hergestellten Carbonsäure in 4,3 ml Tetrahydrofuran gibt man bei Raumtemperatur unter Stickstoff 433,7 mg Tetrabutylammoniumfluorid und rührt 1,5 h nach. Anschließend wird mit Essigester verdünnt, 1× mit 0,5 N Salzsäure, 2× mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester 50% erhält man 43 mg der Titelverbindung. 30
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03–0,17 (12H), 0,83–0,98 (21H), 1,08 (3H), 1,18 (6H), 1,1–2,6 (12H), 1,73 (3H), 1,95 (2H), 2,22 (2H), 2,71 (3H), 3,16 (1H), 3,77 (1H), 4,33 (1H), 4,42 (1H), 5,2 (1H), 7,29 (1H), 7,85 (1H) ppm. 35

Beispiel 5t

(A) (4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z))-4,8-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy]-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 40
(B) (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy]-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
Zu einer Lösung aus 180 mg des in Beispiel 5s hergestellten Alkohols in 3,4 ml Tetrahydrofuran gibt man bei 0°C unter Stickstoff 72,7 µl Triethylamin. Anschließend werden 48,2 µl 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid addiert und 1 Stunde gerührt. Nun wird diese Suspension über 3 Stunden mit einer Dosierpumpe zu einer Lösung aus 289,91 mg 4-N,N-Dimethylaminopyridin in 25,4 ml Toluol getropft und 1 Stunde gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester 20% und anschließender Reinigung mittels präparativer Dünnschichtchromatographie mit Methylenchlorid/Methanol 0,5% erhält man 32 mg (B-Verbindung) Titelverbindung A und 81 mg (Z-Verbindung) der Titelverbindung B. 45
(B) ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02–0,15 (12H), 0,85 (9H), 0,97 (9H), 0,9–2,95 (11H), 1,0 (3H), 1,1 (3H), 1,15 (3H), 1,27 (3H), 1,57 (3H), 2,71 (3H), 3,04 (1H), 3,9 (1H), 4,03 (1H), 5,13 (1H), 5,19 (1H), 7,06 (1H), 7,83 (1H) ppm. 50

Beispiel 5

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 55
Zu einer Lösung aus 80 mg der in Beispiel 5t hergestellten Titelverbindung B in 314 µl Methylenchlorid gibt man bei –20°C unter Stickstoff 702 µl einer 20%igen Lösung von Trifluoressigsäure in Methylenchlorid und rührt 5,5 Stunden bei 0°C nach. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester 50% erhält man 43,8 mg der Titelverbindung. 60
¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C): δ = 0,94 (3H), 0,82–3,3 (14H), 1,11 (3H), 1,23 (6H), 1,67 (3H), 2,64 (3H), 3,58 (1H), 4,27 (1H), 5,16 (1H), 5,39 (1H), 7,06 (1H), 7,77 (1H) ppm.

Beispiel 6

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 65
Zu einer Lösung aus 45 mg der in Beispiel 5t hergestellten Titelverbindung A in 177 µl Methylenchlorid gibt man bei

–20°C unter Stickstoff 395 µl einer 20%igen Lösung von Trifluoressigsäure in Methylenchlorid und rührt 5,5 Stunden bei 0°C nach. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft. Nach Säulenchromatographie mit Hexan/Essigester 50% erhält man 27 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 100°C): 0,8–2,7 (13H), 0,91 (3H), 1,11 (3H), 1,12 (6H), 1,6 (3H), 2,65 (3H), 3,25 (1H), 3,54 (1H), 4,46 (1H), 5,18 (1H), 5,44 (1H), 7,05 (1H), 7,83 (1H) ppm.

Beispiel 7

(A) (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(B) (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

Zu einer Lösung aus 14 mg des in Beispiel 5 hergestellten Epothilon-D-Derivates in 0,3 ml Acetonitril gibt man bei 0°C unter Stickstoff 154,8 µg Ethylendiamintetraessigsäure-di-Natriumsalz und 324,73 µg 1,1,1-Trifluoraceton. Anschließend werden 34,65 µg Oxone und 17,74 µg Natriumhydrogencarbonat zum Reaktionsgemisch gegeben und 4 Stunden gerührt. Nun wird mit 2 ml Natriumthiosulfat-Lösung versetzt, mit 100 ml Essigester verdünnt, mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels präparativer Dünnschichtchromatographie mit Methylenchlorid/Methanol 20% erhält man 3,8 mg (polar) A und 2,5 mg (unpolar) B der Titelverbindung.

(A) ¹H-NMR (MeOH-d₄): δ = 0,8–2,6 (9H), 1,03 (3H), 1,2 (3H), 1,29 (6H), 1,33 (3H), 2,7 (3H), 2,93 (1H), 3,67 (1H), 4,23 (1H), 5,63 (1H), 7,12 (1H), 7,44 (1H) ppm.

Beispiel 8

(A) (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(B) (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

Zu einer Lösung aus 14 mg der in Beispiel 6 hergestellten Epothilon-D-Derivates in 0,3 ml Acetonitril gibt man bei 0°C unter Stickstoff 154,8 µg Ethylendiamintetraessigsäure-di-Natriumsalz und 324,73 µg 1,1,1-Trifluoraceton. Anschließend werden 34,65 µg Oxone und 17,74 µg Natriumhydrogencarbonat zum Reaktionsgemisch gegeben und 4 Stunden gerührt. Nun wird mit 2 ml Natriumthiosulfat-Lösung versetzt, mit 100 ml Essigester verdünnt, mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Reinigung des Rohproduktes mittels präparativer Dünnschichtchromatographie mit Methylenchlorid/Methanol 20% erhält man 6,8 mg (polar) A und 3,4 mg (unpolar) B der Titelverbindung.

Beispiel 9

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Analog zu Beispiel 5 werden aus 431 mg (0,585 mmol) der unter 9j beschriebenen Verbindung A 235 mg der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.00 (3H), 1.27 (3H), 1.66 (3H), 2.70 (3H), 2.75–3.04 (3H), 3.43 (1H), 3.68 (1H), 4.42 (1H), 5.13 (1H), 5.37–5.46 (1H), 6.15–6.29 (1H), 7.36 (1H) ppm.

Beispiel 9a

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-2,6-dimethylundeca-6,10-dienol-tetrahydropyran-2-yl-ether

Analog zu Beispiel 5k werden aus 2,47 g (10,8 mmol) 6(S)-6-Methyl-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl(oxy))heptan-2-on (Darstellung siehe: DE 197 51 200.3) und 11,4 g (16,2 mmol) der unter Beispiel 1j beschriebenen Verbindung 3,52 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.08 (6H), 0.85–0.95 (12H), 0.60 + 0.69 (3H), 2.37–2.50 (2H), 2.70 (3H), 3.10–3.30 (1H), 3.45–3.65 (2H), 3.82–3.92 (1H), 4.13–4.26 (1H), 4.57 (1H), 5.14 (1H), 5.98–6.12 (1H), 7.33 (1H) ppm.

Beispiel 9b

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-2,6-dimethylundeca-6,10-dienol

Aus 3,52 g (6,70 mmol) der unter 9a beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5l 2,81 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.09 (6H), 0.87 (3H), 0.91 (9H), 1.58 + 1.69 (3H), 1.95–2.05 (2H), 2.35–2.52 (2H), 2.70 (3H), 3.38–3.55 (2H), 4.32 (1H), 5.14 (1H), 5.95–6.12 (1H), 7.34 (1H) ppm.

Beispiel 9c

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-2,6-dimethylundeca-6,10-dienal

Aus 2,81 g (6,37 mmol) der unter 9b beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5m 2,80 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.08 (6H), 0.90 (9H), 1.03–1.10 (3H), 1.58 + 1.67 (3H), 1.86 (1H), 1.95–2.11 (2H), 2.24–2.51 (3H), 2.70 (3H), 3.75 (1H), 4.15–4.27 (1H), 5.18 (1H), 5.97–6.14 (1H), 7.34 (1H), 9.55 + 9.59 (1H) ppm.

5

Beispiel 9d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-6,8,12-trimethyl-4,4-(1,3-trimethylen)-1,3,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-7-ol

Aus 2,77 g (6,68 mmol) (S)-1-(1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxypropyl] cyclobutyl)-propan-1-on (Darstellung siehe: DE 197 51 200.3) und 1,65 g (3,75 mmol) der unter 9c beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5n 2,18 g der Titelverbindung erhalten.

10

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.04 (6H), 0.08 (6H), 0.15 (3H), 0.17 (3H), 0.79 (3H), 0.86–0.97 (27H), 1.03 (3H), 1.25–1.41 (2H), 1.59 + 1.68 (3H), 1.69–1.87 (4H), 1.90–2.09 (2H), 2.23–2.50 (4H), 2.70 (3H), 3.20–3.36 (2H), 3.58 (2H), 4.08–4.25 (2H), 5.14 (1H), 5.98–6.13 (1H), 7.33 (1H) ppm.

15

Beispiel 9e

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-1,3,7,15-tetrakis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-6,8,12-trimethyl-4,4-(1,3-trimethylen)heptadeca-12,16-dien

20

Aus 2,18 g (2,55 mmol) der unter 9d beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5o 2,47 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00–0.20 (24H), 0.85–1.00 (39H), 1.06 (3H), 1.48 + 1.67 (3H), 2.20–2.47 (4H), 2.72 (3H), 3.08 (1H), 3.59 (2H), 3.78 (1H), 4.10 (1H), 4.14–4.25 (1H), 5.15 (1H), 6.00–6.13 (1H), 7.35 (1H) ppm.

25

Beispiel 9f

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-6,8,12-trimethyl-4,4-(1,3-trimethylen)-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-1-ol

30

Aus 2,47 g (2,55 mmol) der unter 9e beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5p 1,626 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.03–0.13 (12H), 0.04–0.20 (6H), 0.86–1.03 (30H), 1.08 (3H), 1.59 + 1.68 (3H), 1.70–2.50 (10H), 2.72 (3H), 3.12 (1H), 3.64 (2H), 3.81 (1H), 4.08 (1H), 4.13–4.27 (1H), 5.15 (1H), 6.00–6.17 (1H), 7.35 (1H) ppm.

Beispiel 9g

35

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-6,8,12-trimethyl-4,4-(1,3-trimethylen)-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dienal

Aus 1,626 g (1,91 mmol) der unter 9f beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5q 1,628 g der Titelverbindung erhalten.

40

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.02–0.12 (15H), 0.18 (3H), 0.85–1.00 (30 H), 1.05–1.10 (3H), 1.59 + 1.68 (3H), 1.70–2.55 (10H), 2.71 (3H), 3.75 (1H), 4.12–4.25 (1H), 4.53 (1H), 5.17 (1H), 6.00–6.15 (1H), 7.33 (1H), 9.75 (1H) ppm.

Beispiel 9h

45

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-6,8,12-trimethyl-4,4-(1,3-trimethylen)-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-diensäure

Aus 1,628 g (1,91 mmol) der unter 9g beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5r 1,161 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.02–0.15 (15H), 0.19 (3H), 0.84–1.00 (30H), 1.10–1.07 (3H), 1.56 + 1.69 (3H), 2.10–2.55 (10H), 2.70 (3H), 2.97–3.14 (1H), 3.78 (1H), 3.84 (1H), 4.09–4.27 (2H), 4.41 + 4.48 (1H), 5.10–5.23 (1H), 6.10 + 6.31 (1H), 7.37 (1H) ppm.

50

Beispiel 9i

55

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-3,7-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-fluor-15-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-6,8,12-trimethyl-4,4-(1,3-trimethylen)heptadeca-12,16-diensäure

Aus 1,161 g (1,34 mmol) der unter 9h beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5s 1,01 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.01–0.15 (9H), 0.17 (3H), 0.83–1.01 (21H), 1.07–1.15 (3H), 1.61 + 1.73 (3H), 2.07–2.60 (10H), 2.71 (3H), 2.92–3.11 (2H), 2.85 (1H), 3.80 (1H), 4.18–4.30 (1H), 4.40 + 4.48 (1H), 5.11–5.22 (1H), 6.19 + 6.37 (1H), 7.37 (1H) ppm.

60

Beispiel 9j

65

4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z)-4,8-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexa-dec-13-en-2,6-dion (A) und 4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z)-4,8-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-

(1,3-trimethylen)cyclohexa-dec-13-en-2,6-dion (B)

Aus 1,01 g (1,34 mmol) der unter 9i beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5t 434 mg der Titelverbindung A und 395 mg der Titelverbindung B erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = -0.07 (3H), 0.07-0.20 (9H), 0.80 (9H), 0.93 (9H), 0.98 (3H), 1.22 (3H), 1.68 (3H), 1.80-1.90 (1H), 2.00-2.10 (1H), 2.20-2.50 (4H), 2.60-2.68 (4H), 2.72 (3H), 2.76-3.00 (2H), 3.92 (1H), 4.41 (1H), 5.08-5.12 (2H), 6.08-6.22 (1H), 7.38 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0.02 (3H), 0.07 (3H), 0.11 (3H), 0.14 (3H), 0.90 (9H), 0.93 (9H), 1.02 (3H), 1.25 (3H), 1.51 (3H), 1.70-2.15 (8H), 2.30-2.60 (4H), 2.72 (3H), 2.77-2.93 (2H), 4.19 (1H), 4.59 (1H), 5.10 (1H), 5.42 (1H), 6.09-6.23 (1H), 7.36 (1H) ppm.

Beispiel 10

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-((1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion (A) und (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-((1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion (B)

Aus 50 mg (0,098 mmol) der unter Beispiel 9 beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 7 31 mg der Titelverbindung A und 7 mg der Titelverbindung B erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0.99 (3H), 1.25 (3H), 1.28 (3H), 2.71 (3H), 2.81 (1H), 3.02-3.12 (1H), 3.62-3.77 (2H), 4.40 (1H), 5.56-5.68 (1H), 6.17-6.81 (1H), 7.37 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0.92 (3H), 1.20 (3H), 1.38 (3H), 2.75 (3H), 3.00 (1H), 3.11 (1H), 3.86 (1H), 4.42 (1H), 5.29 (1H), 6.26-6.39 (1H), 7.41 (1H) ppm.

Beispiel 11

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-((1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Aus 395 mg (0,54 mmol) der unter 9j beschriebenen Verbindung B werden analog zu Beispiel 5t 200 mg der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.00 (3H), 1.25 (3H), 1.54 (3H), 2.69 (1H), 2.97-3.08 (1H), 3.63 (1H), 4.44 (1H), 5.09 (1H), 5.54-5.63 (1H), 6.11-6.25 (1H), 7.38 (1H) ppm.

Beispiel 12

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-((1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion (A) und (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-((1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion (B)

Aus 100 mg (0,197 mmol) der unter Beispiel 11 beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 7 41 mg der Titelverbindung A und 36 mg der Titelverbindung B erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0.93 (3H), 1.19 (3H), 1.22 (3H), 2.70 (3H), 2.88 (1H), 3.11 (1H), 3.19 (1H), 3.65 (1H), 3.72 (1H), 4.45 (1H), 5.61-5.72 (1H), 6.12-6.26 (1H), 7.37 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0.98 (3H), 1.22-1.27 (6H), 2.72 (3H), 2.93 (1H), 3.07-3.17 (1H), 3.30 (1H), 3.67 (1H), 3.85 (1H), 4.40 (1H), 5.68-5.77 (1H), 6.22-6.36 (1H), 7.41 (1H) ppm.

Beispiel 13

(4S,7R,5S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Analog zu Beispiel 5 werden aus 400 mg (0,534 mmol) der unter 13g beschriebenen Verbindung 181 mg der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.94 (3H), 1.01 (3H), 1.69 (3H), 2.68-2.82 (1H), 2.71 (3H), 2.96 (1H), 3.38 (1H), 3.68 (1H), 4.42 (1H), 5.10 (1H), 5.42 (1H), 6.13-6.27 (1H), 7.37 (1H) ppm.

Beispiel 13a

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-8,12-Dimethyl-6-ethyl-16-fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4-(1,3-trimethylen)-1,3,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-7-ol

Aus 2,975 g (6,937 mmol) (S)-1-(1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxypropyl]-cyclobutyl)-butan-1-on (Darstellung siehe: DE 197 51 200.3) und 1,695 g (3,854 mmol) der unter 9c beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5n 2,042 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.01-0.20 (18H), 0.84-1.00 (33H), 1.60 + 1.69 (3H), 2.69 (3H), 3.11 (1H), 3.22 (1H), 3.40 (1H), 3.62 (2H), 4.06-4.25 (2H), 5.97-6.12 (1H), 7.34 (1H) ppm.

Beispiel 13b

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-8,12-Dimethyl-6-ethyl-16-fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-1,3,7,15-tetrakis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4-(1,3-trimethylen)heptadeca-12,16-dien

Aus 2,042 g (2,351 mmol) der unter 13a beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5o 2,311 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00–0.20 (24 H), 0.80–0.99 (42 H), 1.60 + 1.68 (3H), 2.70 (3H), 3.02 (1H), 3.60 (2H), 3.86 (1H), 4.04–4.25 (2H), 5.97–6.13 (1H), 7.32 (1H) ppm.

5

Beispiel 13c

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-8,12-Dimethyl-6-ethyl-16-fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4-(1,3-trimethylen)-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-1-ol

Aus 2,311 g (2,351 mmol) der unter 13b beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5p 1,593 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.02–0.19 (18H), 0.80–0.99 (33H), 1.57 (3H) + 1.67 (3H), 2.70 (3H), 3.04 (1H), 3.60–3.71 (2H), 3.87 (1H), 4.04–4.25 (2H), 5.13 (1H), 5.95–6.11 (1H), 7.33 (1H) ppm.

10

Beispiel 13d

15

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-8,12-Dimethyl-6-ethyl-16-fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4-(1,3-trimethylen)-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dienal

Aus 1,593 g (1,834 mmol) der unter 13c beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5q 1,589 g der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.04–0.20 (18H), 0.82–1.00 (33H), 1.58 (3H) + 1.68 (3H), 2.71 (3H), 3.04 (1H), 3.86 (1H), 4.19 (1H), 4.55 (1H), 5.17 (1H), 5.98–6.12 (1H), 7.33 (1H), 9.79 (1H) ppm.

20

Beispiel 13e

25

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-8,12-Dimethyl-6-ethyl-16-fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4-(1,3-trimethylen)-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]hepta-deca-12,16-diensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-8,12-Dimethyl-6-ethyl-16-fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4-(1,3-trimethylen)-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]hepta-deca-12,16-diensäure (B)

Aus 1,589 g (1,834 mmol) der unter 13d beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5r 664 mg der Titelverbindung A sowie 566 mg der Titelverbindung B erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0.00 (3H), 0.07–0.09 (9H), 0.12 (3H), 0.19 (3H), 0.86–1.03 (33H), 1.70 (3H), 2.70 (3H), 2.90 (1H), 3.73 (1H), 4.21 (1H), 4.48 (1H), 5.21 (1H), 6.38–6.52 (1H), 7.38 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0.00 (3H), 0.05 (3H), 0.07 (3H), 0.09 (3H), 0.15 (3H), 0.20 (3H), 0.84–0.99 (33H), 1.56 (3H), 2.69 (3H), 2.98 (1H), 3.87 (1H), 4.40 (1H), 5.12 (1H), 6.07–6.22 (1H), 7.38 (1H) ppm.

35

Beispiel 13f

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-3,7-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-8,12-dimethyl-6-ethyl-16-fluor-15-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4-(1,3-trimethylen)heptadeca-12,16-diensäure

Aus 663 mg (0,752 mmol) der unter 13e beschriebenen Verbindung A werden analog zu Beispiel 5s 578 mg der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.03 (3H), 0.06 (3H), 0.09 (3H), 0.17 (3H), 0.85–1.00 (24H), 1.75 (3H), 2.71 (3H), 2.89 (1H), 3.78 (1H), 4.25 (1H), 4.49 (1H), 5.21 (1H), 6.43–6.57 (1H), 7.39 (1H) ppm.

45

Beispiel 13g

4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z)-4,8-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Aus 578 mg (0,752 mmol) der unter 13f beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5t 400 mg der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0.09 (3H), 0.09 (3H), 0.15 (3H), 0.17 (3H), 0.80–0.97 (21H), 1.00 (3H), 1.68 (3H), 2.70 (3H), 2.75–2.88 (1H), 2.98 (1H), 4.04 (1H), 4.42 (1H), 5.17 (3H), 6.07–6.20 (1H), 7.37 (1H) ppm.

50

Beispiel 14

55

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

Aus 40 mg (0,0767 mmol) der unter Beispiel 13 beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 7 26 mg der Titelverbindung A und 6 mg der Titelverbindung B erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0.95 (3H), 0.98 (3H), 1.29 (3H), 2.71 (3H), 2.78 (1H), 3.03 (1H), 3.67 (1H), 4.40 (1H), 5.66 (1H), 6.16–6.79 (1H), 7.38 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0.95–1.00 (6H), 1.26 (3H), 2.70 (3H), 2.91 (1H), 2.95–3.05 (2H), 3.34 (1H), 3.73 (1H), 4.48 (1H), 5.73 (1H), 6.22–6.35 (1H), 7.40 (1H) ppm.

65

Beispiel 15

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 5 Analog zu Beispiel 5 werden aus 433 mg (0,5778 mmol) der unter 15b beschriebenen Verbindung 214 mg der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.94 (3H), 1.02 (3H), 1.54 (3H), 2.61–2.74 (1H), 2.68 (3H), 3.08 (1H), 3.73 (1H), 3.98 (2H), 4.52 (1H), 5.09 (1H), 5.54 (1H), 6.06–6.20 (1H), 7.37 (1H) ppm.

10

Beispiel 15a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-3,7-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-8,12-dimethyl-6-ethyl-16-fluor-15-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-4,4-(1,3-trimethylen)heptadeca-12,16-diensäure

- 15 Aus 566 mg (0,642 mmol) der unter 13c beschriebenen Verbindung B werden analog zu Beispiel 5s 493 mg der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.01 (3H), 0.04 (3H), 0.09 (3H), 0.17 (3H), 0.82–0.95 (24H), 1.62 (3H), 2.68 (3H), 2.95 (3H), 3.82 (1H), 4.17–4.30 (1H), 4.40 (1H), 5.15 (1H), 6.15–6.28 (1H), 7.37 (1H) ppm.

Beispiel 15b

20

4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z))-4,8-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Aus 493 mg (0,642 mmol) der unter 15a beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 5t 433 mg der Titelverbindung erhalten.

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.07 (3H), 0.10 (3H), 0.12 (3H), 0.15 (3H), 0.85–1.04 (24H), 2.71 (3H), 2.92 (1H), 4.06 (1H), 5.15 (1H), 5.36–5.47 (1H), 6.10–6.23 (1H), 7.37 (1H) ppm.

Beispiel 16

- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

Aus 100 mg (0,1917 mmol) der unter Beispiel 15 beschriebenen Verbindung werden analog zu Beispiel 7 40 mg der Titelverbindung A und 39 mg der Titelverbindung B erhalten.

- 35 ¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0.94 (3H), 0.96 (3H), 1.27 (3H), 2.68 (3H), 2.90 (2H), 3.08 (1H), 3.59 (1H), 3.77 (1H), 5.67 (1H), 6.11–6.24 (1H), 7.37 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0.89–1.00 (6H), 1.24 (3H), 2.67 (3H), 2.89 (1H), 3.11 (1H), 3.47 (1H), 3.68–3.81 (2H), 4.46 (1H), 5.68 (1H), 6.19–6.32 (1H), 7.38 (1H) ppm.

40

Beispiel 17

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

45

Beispiel 17a

2-Pyridyl-carbaldehyd

- 50 Die Lösung von 50 ml (370 mmol) 2-Picolinsäureethylester in 1 l wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf –78°C, versetzt mit 500 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und rührt noch 1 Stunde. Man versetzt mit 152 ml Isopropanol, 253 ml Wasser, läßt auf 23°C erwärmen und rührt noch so lange, bis sich ein feinkörniger Niederschlag gebildet hat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug isoliert man 32,6 g (304 mmol, 82%) der Titelverbindung als blass gelbes Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,52 (1H), 7,89 (1H), 7,99 (1H), 8,80 (1H), 10,10 (1H) ppm.

55

Beispiel 17b

(2E/Z)-3-(2-Pyridyl)-2-fluor-2-propensäureethylester

- 60 Zu 20,7 g einer 55%igen Natriumhydrid-Dispersion in 230 ml wasserfreiem Ethylenglykoldimethylether tropft man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 0°C die Lösung von 115 g 2-Fluor-2-phosphonoessigsäuretriethylester in 230 ml Ethylenglykoldimethylether und rührt 1 Stunde nach. Anschließend versetzt man mit der Lösung von 27,6 g (258 mmol) der nach Beispiel 17a dargestellten Verbindung in 230 ml Ethylenglykoldimethylether und läßt innerhalb 1 Stunde auf 23°C erwärmen. Man gießt auf eine gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat.

65

Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Vakuumdestillation. Isoliert werden 33,7 g (173 mmol, 67%) der Titelverbindungen als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,22 + 1,39 (3H), 4,25 + 4,37 (2H), 6,90 + 7,13 (1H), 7,23 + 7,26 (1H), 7,56 + 7,90 (1H), 7,67 + 7,76 (1H), 8,59 + 8,67 (1H) ppm.

Beispiel 17c

(2Z)-3-(2-Pyridyl)-2-fluor-2-propensäureethylester

Die Lösung von 29,2 g (149 mmol) des nach Beispiel 17b dargestellten E/Z-Gemisches in 280 ml wasserfreiem Toluol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 2,0 g Iod und erhitzt 7 Tage auf 100°C. Die erkaltete Lösung wäscht man mit gesättigter Natriumthiosulfatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an ca. 1 l feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat.

Isoliert werden 26,3 g (135 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,39 (3H), 4,37 (2H), 7,13 (1H), 7,26 (1H), 7,76 (1H), 7,90 (1H), 8,67 (1H) ppm.

Beispiel 17d

(2Z)-3-(2-Pyridyl)-2-fluor-2-propen-1-ol

Die Lösung von 26,3 g (135 mmol) der nach Beispiel 17c dargestellten Verbindung in 800 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -78°C, versetzt mit 80 g Lithium-tri-tert.-butoxyaluminiumhydrid, läßt auf 23°C erwärmen und rührt 16 Stunden. Man versetzt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an ca. 1,5 l feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 17,3 g (113 mmol, 84%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,93 (1H), 4,32 (2H), 6,19 (1H), 7,16 (1H), 7,69 (1H), 7,77 (1H), 8,52 (1H) ppm.

Beispiel 17e

(2Z)-3-(2-Pyridyl)-2-fluor-2-propenal

Die Lösung von 17,3 g (113 mmol) der nach Beispiel 17d dargestellten Verbindung in 2,5 l wasserfreiem Toluol versetzt man mit 100 g Braunstein und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man filtriert über Celite und isoliert 13,8 g (91 mmol, 81%) der Titelverbindung als blass gelbes Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,87 (1H), 7,32 (1H), 7,81 (1H), 7,99 (1H), 8,72 (1H), 9,43 (1H) ppm.

Beispiel 17f

(3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-fluor-4-penten-1-on (A) und (3R,4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-fluor-4-penten-1-on (B)

Zu der Lösung von 16,8 ml Diisopropylamin in 800 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran tropft man bei -30°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon 50 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, rührt 20 Minuten, kühlt auf -70°C und versetzt innerhalb von 4 Stunden mit der Lösung von 23,6 g (4S,5R)-3-Acetyl-4-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on in 800 ml Tetrahydrofuran. Nach 1 Stunde tropft man innerhalb von 2 Stunden die Lösung von 10,3 g (68 mmol) der nach Beispiel 17e dargestellten Verbindung in 390 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 16 Stunden bei -70°C. Man gießt auf eine gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand trennt man durch wiederholte Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan, Ethylacetat und Ethanol. Isoliert werden 8,60 g (23,2 mmol, 34%) der Titelverbindung A als kristalliner Feststoff sowie 5,04 g (13,6 mmol, 20%) der Titelverbindung B als farbloser Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,94 (3H), 3,38 (1H), 3,56 (1H), 4,83 (1H), 4,89 (1H), 5,70 (1H), 6,33 (1H), 7,14 (1H), 7,23-7,48 (5H), 7,68 (1H), 7,76 (1H), 8,58 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,94 (3H), 3,47 (2H), 4,19 (1H), 4,81 (1H), 4,89 (1H), 5,72 (1H), 6,29 (1H), 7,16 (1H), 7,22-7,49 (5H), 7,69 (1H), 7,76 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Beispiel 17g

(4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-4-fluor-4-penten-1,3-dion

In Analogie zu Beispiel 17e setzt man 3,54 g (9,56 mmol) der nach Beispiel 17f dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 3,01 g (8,17 mmol, 85%) der Titelverbindung als kristallinen Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃) als Keton/Enol-Gemisch: δ = 0,97 (3H), 4,39 + 7,17 + 13,19 (2H), 4,88 (1H), 5,72 + 5,76 (1H), 6,99 + 7,07 (1H), 7,20-7,50 (6H), 7,75 + 7,78 (1H), 7,91 (1H), 8,65 + 8,70 (1H) ppm.

Beispiel 17h

(3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-fluor-4-penten-1-on (A) und (3R,4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-fluor-4-penten-1-on (B)

Die Lösung von 12,2 g (33,1 mmol) der nach Beispiel 17g dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 610 ml wasserfreiem Dichlormethan und 65 ml wasserfreiem Methanol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei -40°C mit 732 mg Natriumborhydrid und rührt 1 Stunde. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Den

nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand trennt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus Dichlormethan und Ethanol. Isoliert werden neben Ausgangsmaterial 3,46 g (9,3 mmol, 28%) der Titelverbindung A sowie 3,38 g (9,1 mmol, 28%) der Titelverbindung B die jeweils mit den unter Beispiel 17f beschriebenen Verbindungen identisch sind.

5

Beispiel 17i

(3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4-fluor-4-penten-1-on

10 Die Lösung von 9,96 g (26,89 mmol) der nach Beispiel 17f und/oder 1h dargestellten Verbindung A in 85 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C , versetzt mit 7 ml 2,6-Lutidin, 12,4 ml Trifluormethansulfonsäure-tert.-butyldimethylsilylester und rührt 2 Stunden. Man gießt auf eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand trennt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan, Ethyl-

15 acetat und Ethanol. Isoliert werden 12,9 g (26,6 mmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,16$ (6H), 0,90 (12H), 3,29 (1H), 3,59 (1H), 4,78 (1H), 4,92 (1H), 5,67 (1H), 6,12 (1H), 7,13 (1H), 7,24–7,47 (5H), 7,68 (1H), 7,76 (1H), 8,58 (1H) ppm.

20

Beispiel 17j

(3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4-fluor-4-pentensäureethylester

Die Lösung von 12,8 g (26,5 mmol) der nach Beispiel 17i dargestellten Verbindung in 130 ml wasserfreiem Ethanol versetzt man bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 6,7 ml Titanetraethylat und erhitzt 2 Stunden auf 25 85°C . Man engt ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 9,3 g (26,3 mmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,12$ (6H), 0,91 (9H), 1,28 (3H), 2,72 (2H), 4,17 (2H), 4,77 (1H), 6,09 (1H), 7,15 (1H), 7,68 (1H), 7,73 (1H), 8,59 (1H) ppm.

30

Beispiel 17k

(3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4-fluor-4-penten-1-ol

In Analogie zu Beispiel 17a setzt man 9,7 g (27,4 mmol) der nach Beispiel 17j dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 6,8 g (21,8 mmol, 80%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,12$ (3H), 0,14 (3H), 0,93 (9H), 1,83 (1H), 2,00 (2H), 3,78 (1H), 3,85 (1H), 4,53 (1H), 6,09 (1H), 7,12 (1H), 7,65 (1H), 7,72 (1H), 8,57 (1H) ppm.

Beispiel 17l

40 (3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-iod-4-fluor-4-penten

Die Lösung von 6,75 g Triphenylphosphin in 120 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 1,78 g Imidazol, 6,47 g Iod und tropft unter Kühlung die Lösung von 6,8 g (21,8 mmol) der nach Beispiel 17k dargestellten Verbindung in 40 ml Dichlormethan zu. Man rührt 1 Stunde und reinigt direkt durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,7 g (15,9 mmol, 73%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

45 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,13$ (3H), 0,19 (3H), 0,93 (9H), 2,25 (2H), 3,28 (2H), 4,38 (1H), 6,09 (1H), 7,17 (1H), 7,69 (1H), 7,78 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Beispiel 17m

50 (3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4-fluor-4-penten-1-triphenylphosphoniumiodid

6,7 g (15,9 mmol) der nach Beispiel 17l dargestellten Verbindung versetzt man mit 8,4 ml Ethyldiisopropylamin, 50,3 g Triphenylphosphin und erwärmt 4 Stunden auf 85°C . Den öligen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 8,9 g (13,0 mmol, 82%) der

55 Titelverbindung als kristalliner Feststoff.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,16$ (3H), 0,22 (3H), 0,90 (9H), 2,01 (1H), 2,18 (1H), 3,50 (1H), 4,07 (1H), 4,90 (1H), 6,19 (1H), 7,12 (1H), 7,59–7,88 (17H), 8,54 (1H) ppm.

Beispiel 17n

60 (2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-pyridyl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dien

Die Suspension von 3,32 g (4,86 mmol) der nach Beispiel 17 m dargestellten Verbindung in 22 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 4,86 ml einer 1M Lösung von Natrium-bis-(trimethylsilyl)-amid in Tetrahydrofuran. Zu der roten Lösung tropft man langsam die Lösung von 753 mg (3,30 mmol) (2S)-2-Methyl-6-oxo-heptan-1-(tetrahydropyran-2-yloxy), das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 22 ml Tetrahydrofuran, läßt 3 Stunden rühren, gießt auf gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Na-

triumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben 1,30 g (2,57 mmol, 78%) der Titelverbindung als farblosen Schaum erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,10 (6H), 0,83–0,96 (12H), 1,10 (1H), 1,20–2,07 (12H), 1,60 + 1,68 (3H), 2,43 (2H), 3,04–3,27 (1H), 3,42–3,63 (2H), 3,85 (1H), 4,22 (1H), 4,57 (1H), 5,19 (1H), 6,04 (1H), 7,13 (1H), 7,68 (1H), 7,76 (1H), 8,57 (1H) ppm.

Beispiel 17o

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-pyridyl)-1-hydroxy-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dien

Zu einer Lösung von 1,30 g (2,57 mmol) der nach Beispiel 17n hergestellten Verbindung in 50 ml Ethanol gibt 700 mg Pyridinium-p-toluolsulfonat und rührt 3 Stunden bei 23°C. Anschließend wird im Vakuum eingengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat gereinigt. Isoliert werden 832 mg (1,97 mmol, 77%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,11 (6H), 0,88 + 0,91 (3H), 0,95 (9H), 1,07 (1H), 1,24–1,71 (5H), 1,60 + 1,69 (3H), 1,92–2,11 (2H), 2,34–2,58 (2H), 3,34–3,54 (2H), 4,24 (1H), 5,19 (1H), 6,00 + 6,02 (1H), 7,12 (1H), 7,66 (1H), 7,75 (1H), 8,56 (1H) ppm.

Beispiel 17p

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-pyridyl)-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dienal
Zu 598 µl Oxalylchlorid gelöst in 25 ml Dichlormethan tropft man unter Stickstoff vorsichtig bei –70°C 971 µl Dimethylsulfoxid und rührt 10 Minuten bei dieser Temperatur. Anschließend tropft man eine Lösung von 1,45 g (3,44 mmol) des nach Beispiel 17o hergestellten Alkohols in 25 ml Dichlormethan zu und rührt 0,5 Stunden zwischen –60°C und –70°C. Dann gibt man 2,84 ml Triethylamin zu und nach 1 Stunde Rühren bei –60°C wird die Reaktionsmischung auf 30 ml Wasser gegeben. Nach Phasentrennung wird die wäßrige Phase mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingengt. Den Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Man erhält 1,31 g (3,12 mmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 17q

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-ethyl-14-fluor-15-(2-pyridyl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und
(4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-ethyl-14-fluor-15-(2-pyridyl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

Die Lösung von 1,57 ml Diisopropylamin in 40 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf –30°C, versetzt mit 4,72 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan und rührt noch 30 Minuten. Bei –78°C tropft man die Lösung von 1,31 g (3,12 mmol) der nach Beispiel 17p dargestellten Verbindung in 40 ml Tetrahydrofuran zu und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man mit der Lösung von 2,36 g (10,3 mmol) (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan, das man nach dem in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 40 ml Tetrahydrofuran und gießt nach 60 Minuten in gesättigte Ammoniumchloridlösung. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben Ausgangsmaterial 1,56 g (2,41 mmol, 77%) der Titelverbindung A sowie 287 mg (0,44 mmol, 14%) der Titelverbindung B erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,09 (6H), 0,81 (3H), 0,85 (3H), 0,92 (9H), 1,00 (3H), 1,08 (1H), 1,18–1,83 (8H), 1,26 (3H), 1,32 (3H), 1,39 (3H), 1,60+1,68 (3H), 1,88–2,08 (2H), 2,32–2,52 (2H), 2,87 + 2,91 (1H), 3,19 (1H), 3,44 (1H), 3,87 (1H), 3,98 (1H), 4,16 (1H), 4,22 (1H), 5,18 (1H), 6,00 (1H), 7,11 (1H), 7,65 (1H), 7,73 (1H), 8,56 (1H) ppm.

Beispiel 17r

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-15-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-ethyl-16-fluor-1,3,7-trihydroxy-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

Die Lösung von 1,45 g (2,24 mmol) der nach Beispiel 17q dargestellten Verbindung in 36 ml wasserfreiem Ethanol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 1,06 g Pyridinium-p-Toluolsulfonat und rührt 4 Stunden bei 23°C. Nach Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,36 g (2,24 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,10 (6H), 0,78–0,90 (6H), 0,92 (9H), 0,99–2,12 (11H), 1,08 (3H), 1,26 (3H), 1,58 + 1,68 (3H), 2,32–2,53 (2H), 2,79–3,03 (2H), 3,19 (1H), 3,41 (1H), 3,73–3,93 (3H), 4,06–4,25 (2H), 5,13 + 5,21 (1H), 5,93 (1H), 7,13 (1H), 7,67 (1H), 7,77 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Beispiel 17s

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-6-Ethyl-1,3,7,15-tetrakis-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-16-fluor-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

Die Lösung von 1,36 g (2,24 mmol) der nach Beispiel 17r dargestellten Verbindung in ml wasserfreiem Dichlormethan

kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -78°C , versetzt mit 3,45 ml 2,6-Lutidin, 3,36 ml Trifluormethansulfonsäure-tert.butyldimethylsilylester, läßt innerhalb von 2 Stunden auf 0°C erwärmen und rührt noch 2 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 1,83 g (1,92 mmol, 86%) der Titelver-

bindung als farbloses Öl.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,00-0,12$ (24H), 0,83 (3H), 0,85–0,98 (39H), 1,00–1,82 (9H), 1,03 (3H), 1,21 (3H), 1,61 + 1,68 (3H), 1,98 (2H), 2,42 (2H), 3,01 (1H), 3,47–3,73 (2H), 3,82 (1H), 3,91 (1H), 4,21 (1H), 5,19 (1H), 6,01 (1H), 7,12 (1H), 7,65 (1H), 7,73 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Beispiel 17t

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-1-hydroxy-16-fluor-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

Die Lösung von 1,83 g (1,92 mmol) der nach Beispiel 17s dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 20 ml Dichlormethan und 20 ml Methanol versetzt man bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 446 mg Campher-10-sulfonsäure und rührt 2 Stunden. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 1,40 g (1,67 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,02-0,14$ (18H), 0,85 (3H), 0,88–0,97 (30H), 1,03–1,80 (9H), 1,08 (3H), 1,20 (3H), 1,60 + 1,68 (3H), 1,90–2,06 (3H), 2,42 (2H), 3,01 (1H), 3,68 (2H), 3,83 (1H), 4,08 (1H), 4,21 (1H), 5,18 (1H), 6,01 (1H), 7,12 (1H), 7,63 (1H), 7,72 (1H), 8,56 (1H) ppm.

Beispiel 17u

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-16-fluor-5-oxo-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dienal

Die Lösung von 400 μl Oxalylchlorid in 16 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C , versetzt mit 650 μl Dimethylsulfoxid, der Lösung von 1,51 g (1,81 mmol) der nach Beispiel 17t dargestellten Verbindung in 16 ml wasserfreiem Dichlormethan und rührt 0,5 Stunden. Anschließend versetzt man mit 2 ml Triethylamin, läßt 1 Stunde bei -30°C reagieren und versetzt mit n-Hexan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch mehrfach mit n-Hexan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,48 g (1,77 mmol, 98%) der Titelverbindung als blass gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) einer gereinigten Probe: $\delta = 0,02-0,13$ (18H), 0,82 (3H), 0,85–0,97 (30H), 1,01–1,80 (7H), 1,10 (3H), 1,22 (3H), 1,60 + 1,68 (3H), 1,89–2,07 (2H), 2,32–2,48 (3H), 2,57 (1H), 3,00 (1H), 3,81 (1H), 4,21 (1H), 4,48 (1H), 5,18 (1H), 6,01 (1H), 7,12 (1H), 7,66 (1H), 7,73 (1H), 8,57 (1H), 9,78 (1H) ppm.

Beispiel 17v

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-16-fluor-5-oxo-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-diensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-16-fluor-5-oxo-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-diensäure (B)

Die Lösung von 1,48 g (1,77 mmol) der nach Beispiel 17u dargestellten Verbindung in 54 ml tert.-Butanol versetzt man mit 50 ml einer 2 molaren Lösung von 2-Methyl-2-buten in Tetrahydrofuran, kühlt auf 2°C , versetzt mit 14 ml Wasser, 731 mg Natriumdihydrogenphosphat, 1,24 g Natriumchlorid, läßt auf 15°C erwärmen und rührt 2 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumthiosulfatlösung, verdünnt mit Wasser und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 487 mg (573 μmol , 32%) der Titelverbindung A sowie 506 mg (595 μmol , 34%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: $\delta = 0,00$ (3H), 0,03–0,11 (12H), 0,13 (3H), 0,79–0,98 (33H), 1,03–1,80 (8H), 1,12 (3H), 1,20 (3H), 1,71 (3H), 1,89 (1H), 2,18 (1H), 2,30–2,48 (3H), 2,52 (1H), 3,03 (1H), 3,75 (1H), 4,22 (1H), 4,41 (1H), 5,20 (1H), 6,38 (1H), 7,20 (1H), 7,72 (1H), 7,82 (1H), 8,51 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von B: $\delta = 0,00$ (3H), 0,04 (3H), 0,07 (3H), 0,09 (3H), 0,11 (3H), 0,15 (3H), 0,74–0,95 (33H), 0,99–1,72 (8H), 1,10 (3H), 1,22 (3H), 1,53 (3H), 1,86 (1H), 1,98 (1H), 2,27–2,66 (4H), 3,08 (1H), 3,82 (1H), 4,16 (1H), 4,33 (1H), 5,13 (1H), 6,04 (1H), 7,18 (1H), 7,71 (1H), 7,82 (1H), 8,52 (1H) ppm.

Beispiel 17w

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7-bis-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-16-fluor-15-hydroxy-5-oxo-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-diensäure

Die Lösung von 487 mg (573 μmol) der nach Beispiel 17v dargestellten Verbindung A in 23 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 8,55 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und rührt 1,5 Stunden bei 23°C . Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Na-

triumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

Beispiel 17x

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 5
Die Lösung von 486 mg (max. 570 µmol) der nach Beispiel 17w dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und 50 ml Toluol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 474 µl Triethylamin, 454 µl 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und rührt 20 Minuten. Man tropft diese Lösung innerhalb von 4,5 Stunden zu der Lösung von 727 mg 4-Dimethylaminopyridin in 215 ml Toluol und rührt 0,5 Stunden bei 23°C nach. Man 10
engt ein, nimmt in wenig Dichlormethan auf und reinigt durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 310 mg (432 µmol, 76%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 17

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 15
Die Lösung von 308 mg (429 µmol) der nach Beispiel 17x dargestellten Verbindung in 27 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon portionsweise mit insgesamt 4,6 ml HF-Pyridin-Komplex und rührt bei 23°C 24 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit 20
Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 135 mg (276 µmol, 64%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88 (3H), 1,03 (3H), 1,10 (3H), 1,13–1,95 (8H), 1,32 (3H), 1,71 (3H), 2,28 (1H), 2,34–2,49 (3H), 2,56 (1H), 2,80 (1H), 3,21 (1H), 3,56 (1H), 3,70 (1H), 4,22 (1H), 5,13 (1H), 5,41 (1H), 6,12 (1H), 7,16 (1H), 7,63–7,75 25
(2H), 8,53 (1H) ppm.

Beispiel 18

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion 30

Beispiel 18a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7-bis-[[[1,1-dimethylethyl]dimethylsilyl]oxy]-16-fluor-15-hydroxy-5-oxo-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-diensäure 35
In Analogie zu Beispiel 17w setzt man 506 mg (595 µmol) der nach Beispiel 17v dargestellten Verbindung B um und setzt das nach Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt weiter umsetzt.

Beispiel 18b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
In Analogie zu Beispiel 17x setzt man 577 mg (max. 595 µmol) der nach Beispiel 18a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 273 mg (380 µmol, 64%) der Titelverbindung als farbloses Öl. 45
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01–0,13 (12H), 0,78–0,96 (24H), 1,09 (3H), 1,20 (3H), 1,26–1,90 (8H), 1,59 (3H), 2,16 (1H), 2,39 (1H), 2,59 (1H), 2,68 (2H), 2,91 (1H), 3,91 (1H), 4,35 (1H), 5,22 (1H), 5,45 (1H), 6,08 (1H), 7,12 (1H), 7,65 (1H), 7,71 (1H), 8,56 (1H) ppm.

Beispiel 18

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
In Analogie zu Beispiel 18 setzt man 273 mg (380 µmol) der nach Beispiel 18b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 115 mg (235 µmol, 62%) der Titelverbindung als farbloses Öl. 55
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,72 (1H), 0,84 (3H), 1,00 (6H), 1,22–2,02 (8H), 1,30 (3H), 1,60 (3H), 2,21 (1H), 2,33–2,57 (3H), 2,62 (1H), 3,40 (1H), 3,78 (1H), 4,51 (1H), 5,09 (1H), 5,22 (1H), 5,53 (1H), 6,11 (1H), 7,16 (1H), 7,70 (1H), 7,80 (1H), 8,43 (1H) ppm.

Beispiel 19

(1SR,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(N-oxido-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
Die Lösung von 50 mg (102 µmol) der nach Beispiel 17 dargestellten Verbindung in 3 ml Acetonitril versetzt man bei 0°C mit 958 µl einer 0,1M wässrigen Lösung von Ethylendiamintetraacetat, 1,45 ml Trifluoracetone, 373 mg Natriumhydrogencarbonat, 448 mg Oxone und rührt 1,5 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit Natriumthiosulfatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Isoliert werden 61 mg (max. 102 µmol) der Titelverbindungen, die man ohne Reinigung weiter 65

umsetzt.

Beispiel 20

- 5 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)
- Die Lösung von 60 mg (max. 102 µmol) der nach Beispiel 19 dargestellten Verbindungen in 12 ml Trichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit Molsieb, 2,2 ml Isopropanol, 39 mg Tetrapropylammonium-perruthenat und rührt 2 Tage bei 60°C. Man engt ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an analytischen Dünnschichtplatten. Als Laufmittel dient ein Gemisch aus Dichlormethan und Isopropanol, als Elutionsmittel ein Gemisch aus Dichlormethan und Methanol. Isoliert werden 17 mg (34 µmol, 28%) der Titelverbindung A sowie 4,3 mg (9 µmol, 8%) der Titelverbindung B.
- 10 ¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,87 (3H), 1,00 (3H), 1,04 (3H), 1,25–1,98 (9H), 1,29 (3H), 1,37 (3H), 2,10–2,21 (2H), 2,42 (1H), 2,51 (1H), 2,62 (1H), 2,89 (1H), 3,33 (1H), 3,69 (1H), 4,21 (1H), 4,44 (1H), 5,69 (1H), 6,17 (1H), 7,18 (1H), 7,70 (2H), 8,54 (1H) ppm.
- ¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,83 (3H), 0,94 (3H), 1,07 (3H), 1,16–2,03 (10H), 1,30 (3H), 1,38 (3H), 2,27 (1H), 2,49–2,52 (2H), 2,90–3,04 (2H), 3,21 (1H), 3,72 (1H), 3,89 (1H), 4,32 (1H), 5,78 (1H), 6,19 (1H), 7,18 (1H), 7,61–7,79 (2H), 8,52 (1H) ppm.
- 20

Beispiel 21

- (1SR,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16SR)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(N-oxido-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 25 In Analogie zu Beispiel 19 setzt man 112 mg (229 µmol) der nach Beispiel 18 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 150 mg (max. 229 µmol) der Titelverbindungen als farbloses Öl.

Beispiel 22

- 30 (4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- In Analogie zu Beispiel 1 und 5 unter Verwendung von (3S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethyl)silyl]oxy]-4,4-dimethyl-octan-5-on als Aldolkomponente (siehe Beispiel 5n) erhält man 86 mg der Titelverbindung als schwach gelbgefärbtes Öl.
- 35 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,87 (3H), 1,04 (3H), 1,15–1,75 (8H), 1,10 (3H), 1,33 (3H), 1,72 (3H), 1,86 (2H), 2,20–2,40 (2H), 2,42 (1H), 2,56 (1H), 2,73 (3H), 2,82 (1H), 3,23 (1H), 3,71 (1H), 4,18 (1H), 5,12 (1H), 5,42 (1H), 6,23 (1H), 7,38 (1H) ppm.

Beispiel 23

- 40 (4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- In Analogie zu Beispiel 2 und 6 unter Verwendung von (3S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethyl)silyl]oxy]-4,4-dimethyl-octan-5-on als Aldolkomponente (siehe Beispiel 5n) erhält man 96 mg der Titelverbindung als schwach gelbgefärbtes Öl.
- 45 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,85 (3H), 0,7–1,6 (7H), 1,00 (3H), 1,02 (3H), 1,31 (3H), 1,62 (3H), 1,78 (1H), 1,82–2,01 (2H), 2,20 (1H), 2,40–2,67 (3H), 2,68 (3H), 3,37 (1H), 3,73 (1H), 4,40 (1H), 4,48 (1H), 5,10 (1H), 5,53 (1H), 6,15 (1H), 7,35 (1H) ppm.

Beispiel 24

- 50 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)
- 55 In Analogie zu Beispiel 3 erhält man aus der in Beispiel 22 hergestellten Titelverbindung 8 mg der Titelverbindung A und B im Verhältnis 1 : 4 als schwach gelbgefärbtes Öl.
- ¹H-NMR (charakteristische Signale des Gemisches A und B, CDCl₃): δ = 0,86 (3H), 0,94 (3H, A), 1,00 (3H, B), 1,05 (3H), 1,26 (3H), 1,29 (3H), 1,36 (3H), 1,69 (1H, B), 1,75–1,95 (1H), 2,34 (1H, B), 2,22 (1H, A), 2,44 (1H), 2,60 (1H), 2,75 (3H), 2,86 (1H, B), 2,97 (1H, A), 3,22 (1H, A), 3,3S (1H, B), 3,70 (1H, B), 3,88 (1H, A), 4,21 (1H, B), 4,31 (1H, A), 5,68 (1H, B), 5,76 (1H, A), 6,29 (1H), 7,41 (1H) ppm.
- 60 [0094] Die reinen Titelverbindungen A und B werden durch HPLC an einer Chiralpak AD 10µ Säule mit Hexan/Ethanol 20–50% getrennt.

Beispiel 25

- 65 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetra-

methyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

In Analogie zu Beispiel 3 erhält man aus der in Beispiel 23 hergestellten Titelverbindung 4,9 mg der Titelverbindung A als unpolare Komponente und 3,4 mg der Titelverbindung B als polare Komponente als farblose Öle.

¹H-NMR (CDCl₃) von A, δ = 0.86 (3H), 0.95 (3H), 1.0–1.7 (6H), 1.04 (3H), 1.30 (3H), 1.38 (3H), 1.76 (1H), 1.85 (2H), 1.90–2.30 (3H), 2.55 (2H), 2.70 (3H), 2.89 (1H), 3.32 (1H), 3.79 (1H), 4.13 (1H), 4.30 (1H), 5.66 (1H), 6.25 (1H), 7.39 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B, δ = 0.86 (3H), 0.96 (3H), 1.10 (3H), 1.15–1.93 (7H), 1.23 (3H), 1.35 (3H), 1.95–2.38 (4H), 2.58 (2H), 2.70 (3H), 2.99 (1H), 3.01 (1H), 3.27 (1H), 3.65–3.75 (2H), 4.24 (1H), 5.62 (1H), 6.21 (1H), 7.35 (1H) ppm.

Beispiel 26

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 5 unter Verwendung von (3S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethyl)silyl]oxy]-4,4-dimethyl-octan-5-on als Aldolkomponente (siehe Beispiel 5n) erhält man die Titelverbindung.

Beispiel 27

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 6 unter Verwendung von (3S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethyl)silyl]oxy]-4,4-dimethyl-octan-5-on als Aldolkomponente (siehe Beispiel 5n) erhält man die Titelverbindung.

Beispiel 28

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16SR)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

In Analogie zu Beispiel 3 erhält man aus der in Beispiel 26 hergestellten Titelverbindung die Titelverbindung.

Beispiel 29

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

In Analogie zu Beispiel 3 erhält man aus der in Beispiel 27 hergestellten Titelverbindung die Titelverbindung.

Beispiel 30

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A)

und (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

In Analogie zu Beispiel 20 setzt man 150 mg (max. 229 µmol) der nach Beispiel 21 dargestellten Verbindungen um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 19 mg (38 µmol, 16%) der Titelverbindung A sowie 35 mg (69 µmol, 30% der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0.83 (3H), 0.93 (3H), 1.08 (3H), 1.18–1.97 (9H), 1.21 (3H), 1.36 (3H), 2.09 (1H), 2.31 (1H), 2.59 (2H), 2.99 (1H), 3.30 (1H), 3.44 (1H), 3.70 (1H), 4.33 (1H), 4.40 (1H), 5.67 (1H), 6.19 (1H), 7.18 (1H), 7.70 (2H), 8.51 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0.85 (3H), 0.94 (3H), 1.00–1.97 (9H), 1.02 (3H), 1.29 (3H), 1.38 (3H), 2.06 (1H), 2.28 (1H), 2.54 (2H), 2.90 (1H), 3.35 (1H), 3.61 (1H), 3.79 (1H), 4.39 (2H), 5.67 (1H), 6.22 (1H), 7.18 (1H), 7.69 (1H), 7.78 (1H), 8.51 (1H) ppm.

Beispiel 31

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 31a

3-(2-Pyridyl)-2-propin-1-ol

Das Gemisch aus 16,6 ml (173 mmol) 2-Brompyridin, 21,6 ml Propargylalkohol, 2,5 g Palladium-bis-triphenylphosphin-dichlorid und 173 mg Kupfer(I)iodid versetzt man mit 510 ml Diethylamin und erhitzt 1,5 Stunden auf 80°C. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 17,8 g (134 mmol, 77%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3,70 (1H), 4,54 (2H), 7,24 (1H), 7,42 (1H), 7,67 (1H), 8,53 (1H) ppm.

Beispiel 31b

5 (2Z)-3-(2-Pyridyl)-2-chlor-2-propen-1-ol

12,3 g (92,6 mmol) der nach Beispiel 31a dargestellten Verbindung versetzt man mit 238 ml konz. Salzsäure und erhitzt 2,5 Stunden auf 80°C. Nach dem Erkalten gießt man vorsichtig in gesättigte Kaliumcarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 14,8 g (87,3 mmol, 94%) der Titelverbindung als kristalliner Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4,36 (2H), 5,47 (1H), 7,18 (1H), 7,21 (1H), 7,72 (1H), 7,99 (1H), 8,56 (1H) ppm.

Beispiel 31c

15 (2Z)-3-(2-Pyridyl)-2-chlor-2-propenal

In Analogie zu Beispiel 17e setzt man 14,8 g (87,5 mmol) der nach Beispiel 31b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 14,6 g (87,1 mmol, 99%) der Titelverbindung als blass gelbes Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,36 (1H), 7,74 (1H), 7,83 (1H), 8,34 (1H), 8,77 (1H), 9,57 (1H) ppm.

Beispiel 31d

(3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-chlor-4-penten-1-on (A) und (3R,4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-chlor-4-penten-1-on (B)

25 In Analogie zu Beispiel 17f setzt man 14,6 g (87,1 mmol) der nach Beispiel 31c dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Trennung 12,3 g (31,8 mmol, 37%) der kristallinen Titelverbindung A sowie 9,6 g (24,8 mmol, 28%) der Titelverbindung B als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,94 (3H), 3,42 (1H), 3,58 (1H), 4,50 (1H), 4,81 (1H), 4,91 (1H), 5,70 (1H), 7,14–7,48 (7H), 7,72 (1H), 7,96 (1H), 8,62 (1H) ppm.

30 ¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,96 (3H), 3,50 (2H), 4,82 (1H), 4,96 (1H), 5,72 (1H), 7,13–7,50 (7H), 7,73 (1H), 7,97 (1H), 8,65 (1H) ppm.

Beispiel 31e

35 (4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-4-chlor-4-penten-1,3-dion

In Analogie zu Beispiel 17g setzt man 11,3 g (29,2 mmol) der nach Beispiel 31d dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 9,8 g (25,5 mmol, 87%) der Titelverbindung als kristallinen Feststoff.

40 ¹H-NMR (CDCl₃) als Keton/Enol-Gemisch: δ = 0,99 (3H), 4,49 (0,6H), 4,60 (0,6H), 4,87 (1H), 5,71 + 5,76 (1H), 7,21–7,52 (6,4H), 7,79 (1H), 7,92 (1H), 8,10 + 8,20 (1H), 8,72 (1H), 13,66 (0,4H) ppm.

Beispiel 31f

45 (3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4-chlor-4-penten-1-on

In Analogie zu Beispiel 17i setzt man 12,3 g (31,7 mmol) der nach Beispiel 31d und/oder Beispiel 31f dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 12,2 g (24,3 mmol, 77%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

50 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,13 (6H), 0,90 (12H), 3,30 (1H), 3,59 (1H), 4,78 (1H), 5,01 (1H), 5,66 (1H), 7,02 (1H), 7,19 (1H), 7,23–7,48 (5H), 7,71 (1H), 7,97 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Beispiel 31g

55 (3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4-chlor-4-pentensäureethylester

In Analogie zu Beispiel 17j setzt man 12,1 g (24,1 mmol) der nach Beispiel 31f dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 8,3 g (22,4 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,11 (6H), 0,90 (9H), 1,26 (3H), 2,75 (2H), 4,14 (2H), 4,83 (1H), 7,00 (1H), 7,18 (1H), 7,69 (1H), 7,91 (1H), 8,61 (1H) ppm.

Beispiel 31h

60 (3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4-chlor-4-penten-1-ol

In Analogie zu Beispiel 17k setzt man 8,1 g (21,9 mmol) der nach Beispiel 31 g dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 6,3 g (19,2 mmol, 88%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

65 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,13 (3H), 0,18 (3H), 0,96 (9H), 1,98–2,10 (3H), 3,70–3,91 (2H), 4,60 (1H), 7,00 (1H), 7,19 (1H), 7,70 (1H), 7,93 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Beispiel 31i

(3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-iod-4-chlor-4-penten

In Analogie zu Beispiel 17i setzt man 6,3 g (19,2 mmol) der nach Beispiel 31 h dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 7,8 g (17,8 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,12 (3H), 0,19 (3H), 0,93 (9H), 2,25 (2H), 3,24 (2H), 4,48 (1H), 7,00 (1H), 7,20 (1H), 7,71 (1H), 7,97 (1H), 8,63 (1H) ppm.

Beispiel 31k

(3S,4Z)-5-(2-Pyridyl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4-chlor-4-penten-1-triphenylphosphoniumiodid

In Analogie zu Beispiel 17m setzt man 7,8 g (17,8 mmol) der nach Beispiel 31i dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 11,4 g (16,3 mmol, 91%) der Titelverbindung als kristallinen Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,15 (3H), 0,21 (3H), 0,90 (9H), 1,96–2,20 (2H), 3,52–3,91 (2H), 5,02 (1H), 7,18 (1H), 7,25 (1H), 7,63–7,88 (17H), 8,61 (1H) ppm.

Beispiel 31l

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-chlor-11-(2-pyridyl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dien

In Analogie zu Beispiel 17n setzt man 3,00 g der nach Beispiel 31 k dargestellten Verbindung mit 653 mg (2,86 mmol) (2S)-2-Methyl-6-oxoheptan-1-(tetrahydropyran-2-yloxy), das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 bzw. WO 99/07692 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung neben ausgangsmaterial 202 mg (0,39 mmol, 14%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,08 (6H), 0,80–0,96 (12H), 1,08 (1H), 1,22–2,05 (12H), 1,61 + 1,67 (3H), 2,31–2,55 (2H), 3,03–3,25 (1H), 3,40–3,62 (2H), 3,84 (1H), 4,28 (1H), 4,53 (1H), 5,15 (1H), 6,91 (1H), 7,16 (1H), 7,68 (1H), 7,95 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 31m

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-chlor-11-(2-pyridyl)-1-hydroxy-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dien

In Analogie zu Beispiel 17o setzt man 472 mg (904 μmol) der nach Beispiel 31l dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 278 mg (635 μmol, 70%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,09 (6H), 0,82–0,97 (12H), 0,98–2,12 (8H), 1,60 + 1,68 (3H), 2,32–2,58 (2H), 3,36–3,54 (2H), 4,30 (1H), 5,11 + 5,19 (1H), 6,89 + 6,92 (1H), 7,19 (1H), 7,70 (1H), 7,98 + 8,04 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Beispiel 31n

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-chlor-11-(2-pyridyl)-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dienal

In Analogie zu Beispiel 17p setzt man 278 mg (635 μmol) der nach Beispiel 31m dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 273 mg (626 μmol, 99%) der Titelverbindung als blass gelbes Öl.

Beispiel 31o

(4S,4R,5S,6S,10E/Z,13S,14Z)-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-ethyl-14-chlor-15-(2-pyridyl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und (4S,4S,5R,6S,10E/Z,13S,14Z)-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-ethyl-14-chlor-15-(2-pyridyl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

In Analogie zu Beispiel 17q setzt man 273 mg (626 μmol) der nach Beispiel 31n dargestellten Verbindung mit (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan, das man nach dem in DE 197 51 200.3 bzw. WO 99/07692 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 275 mg (414 μmol, 66%) der Titelverbindung A sowie Reinigung 58 mg (87 μmol, 14%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,07 (6H), 0,82 (6H), 0,91 (9H), 0,99 (3H), 1,08 (1H), 1,17–2,08 (9H), 1,23 (3H), 1,31 (3H), 1,39 (3H), 1,60 + 1,68 (3H), 2,31–2,56 (2H), 2,89 (1H), 3,19 (1H), 3,43 (1H), 3,88 (1H), 3,98 (1H), 4,18 (1H), 4,29 (1H), 5,16 (1H), 6,91 (1H), 7,18 (1H), 7,69 (1H), 7,97 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 31p

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-15-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-ethyl-16-chlor-1,3,7-trihydroxy-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

In Analogie zu Beispiel 17r setzt man 275 mg (414 μmol) der nach Beispiel 31o dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 234 mg (375 μmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03–0,12 (6H), 0,78–0,95 (15H), 0,98–2,18 (10H), 1,09 (3H), 1,26 (3H), 1,60 + 1,68 (3H), 2,32–2,58 (2H), 2,72–2,98 (2H), 3,19 (1H), 3,41 (1H), 3,71–4,00 (3H), 4,12 (1H), 4,28 (1H), 5,11 + 5,21 (1H), 6,82 + 6,83 (1H), 7,20 (1H), 7,71 (1H), 8,03 (1H), 8,63 (1H) ppm.

Beispiel 31q

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-6-Ethyl-1,3,7,15-tetrakis-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-16-chlor-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

- 5 In Analogie zu Beispiel 17s setzt man 234 mg (375 µmol) der nach Beispiel 31p dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 325 mg (336 µmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,04-0,10 (24H), 0,76-1,78 (51H), 1,01 (3H), 1,23 (3H), 1,59 + 1,63 (3H), 1,89-2,03 (2H), 2,29-2,54 (2H), 3,00 (1H), 3,50-3,71 (2H), 3,80 (1H), 3, (1H), 4,26 (1H), 5,13 (1H), 6,91 (1H), 7,15 (1H), 7,68 (1H), 7,94 (1H), 8,60 (1H) ppm.

10

Beispiel 31r

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-1-hydroxy-16-chlor-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

- 15 In Analogie zu Beispiel 17t setzt man 325 mg (310 µmol, 92%) der nach Beispiel 31q dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 264 mg (310 µmol, 92%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01-0,12 (18H), 0,79-0,97 (33H), 1,01-2,08 (12H), 1,08 (3H), 1,19 (3H), 1,60 + 1,68 (3H), 2,31-2,56 (2H), 3,01 (1H), 3,68 (2H), 3,84 (1H), 4,08 (1H), 4,29 (1H), 5,18 (1H), 6,93 (1H), 7,19 (1H), 7,69 (1H), 7,97 (1H), 8,61 (1H) ppm.

20

Beispiel 31s

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-16-chlor-5-oxo-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-dienal

- 25 In Analogie zu Beispiel 17u setzt man 264 mg (310 µmol) der nach Beispiel 31r dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 238 mg (280 µmol, 90%) der Titelverbindung als blass gelbes Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 31t

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-16-Chlor-5-oxo-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-diensäure (A) und
 (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-16-chlor-5-oxo-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-diensäure (B)

- 35 In Analogie zu Beispiel 17v setzt man 238 mg (280 µmol) der nach Beispiel 31s dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 111 mg (128 µmol, 46%) der Titelverbindung A sowie 102 mg (118 µmol, 42%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = -0,01-0,15 (18H), 0,79-0,97 (33H), 1,02-2,43 (13H), 1,12 (3H), 1,21 (3H), 1,71 (3H), 2,56 (1H), 3,01 (1H), 3,77 (1H), 4,31 (1H), 4,39 (1H), 5,19 (1H), 7,16 (1H), 7,24 (1H), 7,76 (1H), 8,09 (1H), 8,59 (1H) ppm.

40

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,00-0,19 (18H), 0,78-0,97 (33H), 1,00-1,73 (8H), 1,11 (3H), 1,21 (3H), 1,58 (3H), 1,87 (1H), 2,00 (1H), 2,29-2,43 (2H), 2,53 (1H), 2,63 (1H), 3,09 (1H), 3,87 (1H), 4,32 (2H), 5,13 (1H), 6,93 (1H), 7,26 (1H), 7,78 (1H), 8,12 (1H), 8,61 (1H) ppm.

45

Beispiel 31u

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7-bis-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-16-chlor-15-hydroxy-5-oxo-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-diensäure

- 50 In Analogie zu Beispiel 17w setzt man 111 mg (128 µmol) der nach Beispiel 31t dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung 105 mg (max. 128 µmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 31v

- 55 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Bis-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 17x setzt man 105 mg (max. 128 µmol) der nach Beispiel 31u dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 61 mg (83 µmol, 65%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

- 60 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,11 (3H), 0,08 (3H), 0,11 (6H), 0,69-1,98 (19H), 0,73 (3H), 0,84 (9H), 0,94 (3H), 1,22 (3H), 1,68 (3H), 2,29 (1H), 2,45 (1H), 2,65 (1H), 2,84 (1H), 3,02 (1H), 3,99 (2H), 5,14 (2H), 6,98 (1H), 7,19 (1H), 7,69 (1H), 7,98 (1H), 8,61 (1H) ppm.

Beispiel 31

- 65 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 17 setzt man 61 mg (83 µmol) der nach Beispiel 31v dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 24 mg (47 µmol, 57%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88 (3H), 1,03 (3H), 1,09 (3H), 1,20–1,92 (7H), 1,36 (3H), 1,86 (3H), 2,24–2,62 (5H), 2,82 (1H), 3,22 (1H), 3,49 (1H), 3,70 (1H), 4,06 (1H), 4,32 (1H), 5,12 (1H), 5,41 (1H), 7,00 (1H), 7,22 (1H), 7,72 (1H), 7,91 (1H), 8,57 (1H) ppm.

Beispiel 32

5

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 32a

10

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-6-Ethyl-3,7-bis-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-16-chlor-15-hydroxy-5-oxo-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-pyridyl)-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 17w setzt man 102 mg (118 µmol) der nach Beispiel 31t dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 92 mg (max. 118 µmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 32b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 17x setzt man 92 mg (max. 118 µmol) der nach Beispiel 32a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 62 mg (84 µmol, 72%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,04–0,19 (12H), 0,78–2,00 (14H), 0,58 (9H), 0,90 (9H), 1,11 (3H), 1,22 (3H), 1,62 (3H), 2,16 (1H), 2,41 (1H), 2,52–2,81 (3H), 2,91 (1H), 3,91 (1H), 4,36 (1H), 5,23 (1H), 5,47 (1H), 6,98 (1H), 7,18 (1H), 7,69 (1H), 7,89 (1H), 8,61 (1H) ppm.

Beispiel 32

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-ethyl-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 17 setzt man 62 mg (84 µmol) der nach Beispiel 32b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 17 mg (34 µmol, 40%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,76 (1H), 0,83 (3H), 0,99 (3H), 1,02 (3H), 1,28 (3H), 1,37–2,00 (8H), 1,61 (3H), 2,21 (1H), 2,42 (1H), 2,51 (1H), 2,61 (2H), 3,40 (1H), 3,76 (1H), 4,55 (1H), 5,04 (1H), 5,10 (1H), 5,51 (1H), 6,96 (1H), 7,21 (1H), 7,73 (1H), 8,17 (1H), 8,49 (1H) ppm.

Beispiel 33

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16RS)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

In Analogie zu Beispiel 19 setzt man 17 mg (34 µmol) der nach Beispiel 32 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 23 mg (max. 34 µmol) der Titelverbindungen als farbloses Öl.

Beispiel 34

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A)

und (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

In Analogie zu Beispiel 17 setzt man 23 mg (max. 34 µmol) der nach Beispiel 32 dargestellten Verbindungen um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 3,6 mg (6,9 µmol, 20,3%) der Titelverbindung A sowie 4,9 mg (9,4 µmol, 27,7%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,85 (3H), 0,95 (3H), 1,08 (3H), 1,24 (3H), 1,37 (3H), 1,72–1,95 (3H), 2,24 (2H), 2,50–2,64 (2H), 2,98 (1H), 3,23 (1H), 3,30 (1H), 3,69 (1H), 4,07 (1H), 4,34 (1H), 5,64 (1H), 7,07 (1H), 7,23 (1H), 7,73 (1H), 7,97 (1H), 8,58 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,87 (3H), 0,97 (3H), 1,04 (3H), 1,29 (3H), 1,37 (3H), 1,75–2,09 (6H), 2,40 (1H), 2,54 (2H), 2,87 (1H), 3,38 (1H), 3,80 (1H), 4,20 (1H), 4,47 (1H), 5,61 (1H), 7,11 (1H), 7,23 (1H), 7,76 (1H), 8,10 (1H), 8,57 (1H) ppm.

Experimentelle Beispiele aus der PCT/IB00/00657

Beispiel 1

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Herstellung von (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan; Variante I:

Beispiel 1a

(3R,4S)-4-(2-Methyl-3-hydroxy-8-(trimethylsilyl)-oct-7-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

- Die Lösung von 6,33 g (34 mmol) (4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man portionsweise unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit der Lösung von insgesamt 50 mmol 5-Trimethylsilylpent-4-in-1-yl-magnesiumbromid in Tetrahydrofuran, läßt auf 60°C erwärmen und rührt 1,5 Stunden. Man gießt auf Wasser und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,22 g (19 mmol, 56%) der chromatographisch trennbaren 3R- und 3S-Epimeren der Titelverbindung sowie 1,35 g (4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan jeweils als farbloses Öl.
- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,14 (9H), 0,73+0,88 (3H), 0,91 (3H), 1,28–1,93 (12H), 2,21–2,33 (2H), 3,40–3,72 (2H), 3,80–4,03 (3H) ppm.

Beispiel 1b

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-8-(trimethylsilyl)-oct-7-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

- Die Lösung von 6,22 g (19 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindungen in 200 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit Molekularsieb (4A, ca. 20 Kugeln), 4,01 g N-Methylmorpholino-N-oxid, 335 mg Tetrapropylammoniumperruthenat und rührt 16 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man engt ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 5,17 g (15,9 mmol, 84%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,15 (9H), 1,07 (3H), 1,13 (3H), 1,28–1,36 (1H), 1,33 (3H), 1,41 (3H), 1,53–1,81 (3H), 2,22 (2H), 2,62 (2H), 3,85 (1H), 3,97 (1H), 4,06 (1H) ppm.

Beispiel 1c

- (4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(5-Hydroxy-2,6-dimethyl-3-oxo-4-(4-(trimethylsilyl)-but-3-in-1-yl)-10-[[diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und (4S(4S,5R,6S,10RS))-4-(5-Hydroxy-2,6-dimethyl-3-oxo-4-(4-(trimethylsilyl)-but-3-in-1-yl)-10-[[diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

- Die Lösung von 1,33 ml Diisopropylamin in 35 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf –30°C, versetzt mit 4,28 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan und rührt noch 15 Minuten. Bei –78°C tropft man die Lösung von 2,87 g (8,84 mmol) der nach Beispiel 1c dargestellten Verbindung in 35 ml Tetrahydrofuran zu und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man langsam mit der Lösung von 3,93 g (10,3 mmol) (2S,6RS)-2-Methyl-6-(tert-butyl-diphenylsilyloxy)-heptanal, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 35 ml Tetrahydrofuran und gießt nach 1 Stunde in gesättigte Ammoniumchloridlösung. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben Ausgangsmaterial 2,40 g (3,39 mmol, 38%) der Titelverbindung A sowie 1,52 g (2,15 mmol, 24%) des Diastereomeren B erhalten.
- ¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,16 (9H), 0,83 (3H), 1,00 (3H), 1,02 (3H), 1,04 (9H), 1,10–1,77 (10H), 1,28 (3H), 1,31 (3H), 1,37 (3H), 1,83–2,03 (2H), 2,19–2,38 (2H), 3,52 (1H), 3,62 (1H), 3,78–3,92 (2H), 3,98 (1H), 4,23 (1H), 7,30–7,46 (6H), 7,67 (4H) ppm.
- ¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,13 (9H), 0,86+0,92 (3H), 0,95–1,77 (16H), 1,03 (9H), 1,21 + 1,25 (3H), 1,32 (3H), 1,40 (3H), 1,88–2,09 (2H), 2,26 (1H), 2,39 (1H), 3,29–3,54 (2H), 3,77–3,90 (2H), 3,96 (1H), 4,18 (1H), 7,31–7,46 (6H), 7,67 (4H) ppm.

Beispiel 1d

- (4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-3-oxo-4-(4-(trimethylsilyl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-but-3-in-1-yl)-10-[[diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan
- Die Lösung von 2,35 g (3,32 mmol) der nach Beispiel 1c dargestellten Verbindung A in 55 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 3,04 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran, 0,67 g p-Toluolsulfonsäure und rührt 48 Stunden bei 23°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat.
- [0095] Isoliert werden 2,29 g (2,89 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05 (9H), 0,88–2,15 (28H), 1,03 (9H), 1,41 (3H), 1,59 (3H), 2,21–2,48 (1H), 3,31–4,53 (9H), 7,30–7,45 (6H), 7,69 (4H) ppm.

Beispiel 1e

- (4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-10-hydroxy-3-oxo-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan
- Die Lösung von 2,48 g (3,13 mmol) der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 25 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 12,5 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylam-

moniumfluorid in Tetrahydrofuran und rührt 4 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,41 g (2,93 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

5

Beispiel 1f

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-3,10-dioxo-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

10

In Analogie zu Beispiel 1b setzt man 1,27 g (2,63 mmol) der nach Beispiel 1e dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,14 g (2,38 mmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,95–2,48 (29H), 0,98 + 1,01 (3H), 1,42 (3H), 2,13 (3H), 3,29–3,47 (2H), 3,64–4,04 (4H), 4,20 + 4,32 (1H), 4,39 + 4,50 (1H) ppm.

15

Beispiel 1g

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[Diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Suspension von 2,87 g (3,57 mmol) (5E,3S)-3-[[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-pyridyl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 11 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 2,72 ml einer 1,6M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan und läßt auf 23°C erwärmen. Zu der roten Lösung tropft man langsam die Lösung von 1,14 g (2,38 mmol) der nach Beispiel 1f dargestellten Verbindung in 11 ml Tetrahydrofuran, läßt 2 Stunden rühren, gießt auf gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben 20% Ausgangsmaterial 860 mg (0,98 mmol, 41%) der Titelverbindung erhalten.

20

25

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,82–2,41 (41H), 1,05 (9H), 2,00 (3H), 3,23–3,45 (2H), 3,60–4,02 (3H), 4,08–4,51 (3H), 4,92–5,24 (1H), 6,16–6,76 (1H), 6,92–7,08 (2H), 7,21–7,43 (6H), 7,49–7,72 (5H), 8,55 (1H) ppm.

30

Beispiel 1h

Variante I (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

35

In Analogie zu Beispiel 1b setzt man 482 mg (550 µmol) der nach Beispiel 1g dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 256 mg (401 µmol, 73%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88–2,48 (35H), 1,42 (3H), 1,64 + 1,72 (3H), 2,08 (3H), 3,29–3,47 (2H), 3,64–4,04 (4H), 4,12–4,35 (2H), 4,41 + 4,51 (1H), 5,20 (1H), 6,59 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

[0096] Herstellung von (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan; Variante II:

40

Beispiel 1i

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[Diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-hydroxy-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(4-(trimethylsilyl)-but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und (4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[Diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-hydroxy-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(4-(trimethylsilyl)-but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

45

In Analogie zu Beispiel 1c setzt man 2,85 g (8,78 mmol) der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung mit 3,62 g (6,71 mmol) (2S,6E/Z,9S,10E)-2,6,10-Trimethyl-9-[[diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-oxo-11-(2-pyridyl)-undeca-6,10-dien, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung neben Ausgangsmaterial 1,28 g (1,48 mmol, 22%) der Titelverbindung A sowie 1,73 g (2,00 mmol, 30%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

50

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,13 (9H), 0,86–2,52 (36H), 1,08 (9H), 1,42+1,58 (3H), 2,01 (3H), 3,32–4,85 (9H), 5,00 (1H), 6,23 (1H), 6,97–7,09 (2H), 7,21–7,45 (6H), 7,57 (1H), 7,61–7,75 (4H), 8,56 (1H) ppm.

55

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,12 (9H), 0,77–2,53 (36H), 1,08 (9H), 1,38 + 1,62 (3H), 2,00 (3H), 3,23–4,86 (9H), 5,02 (1H), 6,23 (1H), 6,96–7,09 (2H), 7,19–7,47 (6H), 7,53–7,76 (5H), 8,57 (1H) ppm.

Beispiel 1j

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[Diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(4-(trimethylsilyl)-but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

60

In Analogie zu Beispiel 1d setzt man 1,16 g (1,34 mmol) der nach Beispiel 1i dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,12 g (1,18 mmol, 88%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

65

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,13 (9H), 0,86–2,52 (39H), 1,08 (9H), 2,01 (3H), 3,32–4,85 (9H), 5,00 (1H), 6,22 (1H), 6,96–7,09 (2H), 7,21–7,44 (6H), 7,56 (1H), 7,61–7,75 (4H), 8,56 (1H) ppm.

Beispiel 1h

Variante II (4S,4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E)-4-(13-Hydroxy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

- 5 In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 1,12 g (1,18 mmol) der nach Beispiel 1j dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 654 mg (1,03 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit dem unter Beispiel 1h, Variante I beschriebenen.

Beispiel 1k

- 10 (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-Tetrahydroxy-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on
Die Lösung von 654 mg (1,03 mmol) der nach Beispiel 1h dargestellten Verbindung in 27 ml wasserfreiem Ethanol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 588 mg p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und rührt 3 Stunden bei 23°C. Nach Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 484 mg (942 µmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,90 + 0,92 (3H), 1,07 (3H), 1,11–2,16 (14H), 1,29 (3H), 1,63 + 1,42 (3H), 2,00 + 2,02 (3H), 2,20–2,60 (4H), 2,98 (1H), 3,48–3,67 (2H), 3,78–3,93 (2H), 4,06–4,23 (3H), 5,16 + 5,24 (1H), 6,52 + 6,57 (1H), 7,11 (1H), 7,30 (1H), 7,66 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Beispiel 1l

- (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-Tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on
25 Die Lösung von 673 mg (1,31 mmol) der nach Beispiel 1k dargestellten Verbindung in 37 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf –78°C, versetzt mit 2,14 ml 2,6-Lutidin, 2,41 ml Trifluormethansulfonsäure-tert.butyldimethylsilylester, läßt innerhalb von 2 Stunden auf 0°C erwärmen und rührt noch 2 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 1,11 g (1,29 mmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
30 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = –0,01–0,12 (24H), 0,82–2,33 (55H), 1,08 (3H), 1,22 (3H), 1,60 + 1,68 (3H), 2,05 (3H), 3,22 (1H), 3,51–3,73 (2H), 3,81 (1H), 3,92 (1H), 4,11 (1H), 5,18 (1H), 6,47 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,61 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Beispiel 1m

- (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1-Hydroxy-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on
Die Lösung von 1,10 mg (1,13 mmol) der nach Beispiel 1l dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 14 ml Dichlormethan und 14 ml Methanol versetzt man bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 312 mg Campher-10-sulfonsäure und rührt 2 Stunden. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 814 mg (950 µmol, 84%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
45 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01–0,13 (18H), 0,83–2,33 (47H), 1,12 (3H), 1,23 (3H), 1,61 + 1,68 (3H), 2,05 (3H), 3,28 (1H), 3,68 (2H), 3,84 (1H), 4,02–4,18 (2H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,61 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 1n

- 50 (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dienal
Die Lösung von 0,129 ml Oxalylchlorid in 6,3 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf –70°C, versetzt mit 209 µl Dimethylsulfoxid, der Lösung von 814 mg (950 µmol) der nach Beispiel 1m dargestellten Verbindung in 6,3 ml wasserfreiem Dichlormethan und rührt 0,5 Stunden. Anschließend versetzt man mit 646 µl Triethylamin, läßt 1 Stunde bei –30°C reagieren und versetzt mit n-Hexan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch mehrfach mit n-Hexan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

Beispiel 1o

- 60 (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (B)
65 Die Lösung von 852 mg (max. 950 µmol) der nach Beispiel 1n dargestellten Verbindung in 23 ml Aceton kühlt man auf –30°C, versetzt mit 1,19 ml einer standardisierten, 8N Chromschwefelsäurelösung und rührt 1 Stunde. Man gießt in ein Gemisch aus Wasser und Diethylether, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet

über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 298 mg (342 µmol, 36% bezogen auf Edukt in Beispiel 1l) der Titelverbindung A sowie 234 mg (269 µmol, 28% bezogen auf Edukt in Beispiel 1l) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = -0,02-0,15 (18H), 0,81-0,99 (30H), 1,05-2,3 (15H), 1,12 (3H), 1,24 (3H), 1,71 (3H), 1,92 (3H), 2,38 (1H), 2,51 (1H), 3,27 (1H), 3,80 (1H), 4,17 (1H), 4,43 (1H), 5,23 (1H), 6,67 (1H), 7,18 (1H), 7,36 (1H), 7,72 (1H), 8,62 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = -0,01-0,19 (18H), 0,80-0,96 (30H), 1,00-2,45 (16H), 1,13 (3H), 1,27 (3H), 1,57 (3H), 1,94 (3H), 2,54 (1H), 3,28 (1H), 3,88 (1H), 4,13 (1H), 4,40 (1H), 5,12 (1H), 6,49 (1H), 7,18 (1H), 7,38 (1H), 7,71 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Beispiel 1p

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-15-Hydroxy-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 298 mg (342 µmol) der nach Beispiel 10 dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung 294 mg (max. 342 µmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 1q

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Die Lösung von 294 mg (max. 342 µmol) der nach Beispiel 1p dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 2,6 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und 30 ml Toluol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 284 µl Triethylamin, 268 µl 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und rührt 20 Minuten. Man tropft diese Lösung innerhalb von 4,5 Stunden zu der Lösung von 434 mg 4-Dimethylaminopyridin in 132 ml Toluol und rührt 0,5 Stunden bei 23°C nach. Man engt ein, nimmt in wenig Dichlormethan auf und reinigt durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 136 mg (184 µmol, 54%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,08 (3H), 0,13 (9H), 0,80-2,32 (12H), 0,85 (9H), 0,94 (9H), 0,99 (3H), 1,15 (3H), 1,24 (3H), 1,68 (3H), 2,13 (3H), 2,47 (1H), 2,59-2,89 (3H), 3,11 (1H), 4,00 (1H), 4,06 (1H), 5,00 (1H), 5,18 (1H), 6,57 (1H), 7,10 (1H), 7,26 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 1

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Die Lösung von 20 mg (27 µmol) der nach Beispiel 1p dargestellten Verbindung in 2 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon portionsweise mit insgesamt 0,57 ml HF-Pyridin-Komplex und rührt bei 23°C 24 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 9,1 mg (17,9 µmol, 66%) der Titelverbindung als farbloses Öl sowie mg Monosilyl-ether.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,09 (6H), 1,19-2,12 (11H), 1,38 (3H), 6,9 (3H), 2,06 (3H), 2,21-2,41 (3H), 2,50 (1H), 2,63 (1H), 2,68 (1H), 3,53 (1H), 3,70 (1H), 4,42 (1H), 4,59 (1H), 5,12 (1H), 5,22 (1H), 6,61 (1H), 7,13 (1H), 7,29 (1H), 7,68 (1H), 8,53 (1H) ppm.

Beispiel 2

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 2a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Die Lösung von 25 mg (34 µmol) der nach Beispiel 1q dargestellten Verbindung in 3 ml Ethanol versetzt man mit 25 µl Pyridin, einer katalytischen Menge von Palladium auf Bariumsulfat (10%ig) und hydriert unter 1 Atmosphäre Wasserstoff. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an einer analytischen Dünnschichtplatte. Als Laufmittel dient ein Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 13 mg (18 µmol, 52%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,10 (3H), 0,06 (3H), 0,11 (6H), 0,80-2,20 (11H), 0,83 (9H), 0,92 (9H), 0,98 (3H), 1,12 (3H), 1,19 (3H), 1,67 (3H), 2,12 (3H), 2,43 (1H), 2,55-2,82 (3H), 3,07 (1H), 4,00 (1H), 4,03 (1H), 4,90-5,03 (3H), 5,18 (1H), 5,72 (1H), 6,57 (1H), 7,09 (1H), 7,25 (1H), 7,62 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Beispiel 2

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 10,3 mg (14 µmol) der nach Beispiel 2a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 5,7 mg (11 µmol, 80%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,04 (3H), 1,09 (3H), 0,25–2,38 (13H), 1,36 (3H), 1,70 (3H), 2,07 (3H), 2,48 (1H), 2,63 (1H), 2,74 (1H), 3,31 (1H), 3,69 (1H), 4,38 (1H), 4,61 (1H), 4,97 (1H), 5,02 (1H), 5,11 (1H), 5,19 (1H), 5,77 (1H), 6,60 (1H), 7,13 (1H), 7,29 (1H), 7,68 (1H), 8,54 (1H) ppm.

Beispiel 3

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 3a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-15-Hydroxy-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(prop-2-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 234 mg (269 µmol) der nach Beispiel 10 dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 229 mg (max. 269 µmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 3b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1q setzt man 229 mg (max. 269 µmol) der nach Beispiel 3a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 112 mg (152 µmol, 56%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05 (3H), 0,11 (6H), 0,15 (3H), 0,80–2,30 (33H), 1,13 (3H), 1,21 (3H), 1,62 (3H), 2,16 (3H), 2,40–2,72 (4H), 3,10 (1H), 3,91 (1H), 4,46 (1H), 5,22 (1H), 5,30 (1H), 6,56 (1H), 7,09 (1H), 7,20 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 3

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 72 mg (98 µmol) der nach Beispiel 3b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 32 mg (63 µmol, 64%) der Titelverbindung als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00 (3H), 1,04 (3H), 1,30–2,71 (16H), 1,32 (3H), 1,61 (3H), 2,10 (3H), 3,63 (1H), 3,70 (1H), 3,86 (1H), 3,99 (1H), 4,48 (1H), 5,10 (1H), 5,41 (1H), 6,58 (1H), 7,13 (1H), 7,33 (1H), 7,68 (1H), 8,54 (1H) ppm.

Beispiel 4

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

Die Lösung von 5 mg (10 µmol) der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung in 1 ml Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei –20°C mit 11,3 µl einer 20%igen Lösung von Trifluoessigsäure in Dichlormethan und 5,6 mg m-Chlorperbenzoesäure (60%ig). Man rührt 18 Stunden bei –18°C, gießt auf gesättigte Natriumthiosulfatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Natriumhydrogencarbonatlösung, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an einer analytischen Dünnschichtplatte. Als Lauf- und Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Dichlormethan und Ethanol. Isoliert werden 1,3 mg (2,5 µmol, 25%) der Titelverbindung A (oder B) sowie 2,0 mg (3,8 µmol, 39%) der Titelverbindung B (oder A) jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A (oder B): δ = 1,01 (3H), 1,07 (3H), 1,23–2,20 (13H), 1,30 (3H), 1,46 (3H), 2,10 (3H), 2,26 (1H), 2,40 (1H), 2,58 (1H), 2,82 (1H), 2,97 (1H), 3,63 (2H), 4,39 (1H), 5,22 (1H), 5,47 (1H), 6,61 (1H), 7,15 (1H), 7,28 (1H), 7,69 (1H), 8,55 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B (oder A): δ = 0,98 (3H), 1,08 (3H), 1,27–2,19 (13H), 1,32 (3H), 1,43 (3H), 2,12 (3H), 2,30 (1H), 2,48 (1H), 2,70 (1H), 2,96 (1H), 3,15 (1H), 3,47 (1H), 3,57 (1H), 4,01 (1H), 4,49 (1H), 5,50 (1H), 6,67 (1H), 7,12 (1H), 7,27 (1H), 7,66 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Beispiel 5

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-

dion (B)

In Analogie zu Beispiel 4 setzt man 6,6 mg (13 μ mol) der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,4 mg (2,7 μ mol, 20%) der Titelverbindung A (oder B) sowie 0,9 mg (1,7 μ mol, 13%) der Titelverbindung B (oder A) jeweils als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃) von A (oder B): δ = 1,00 (3H), 1,07 (3H), 1,21–2,05 (12H), 1,30 (3H), 1,40 (3H), 2,10 (3H), 2,16 (1H), 2,38 (1H), 2,57 (1H), 2,81 (1H), 2,97 (1H), 3,44 (1H), 3,63 (1H), 4,38 (1H), 4,98 (1H), 5,02 (1H), 5,28 (1H), 5,45 (1H), 5,77 (1H), 6,62 (1H), 7,18 (1H), 7,31 (1H), 7,71 (1H), 8,56 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B (oder A): δ = 0,94 (3H), 1,05 (3H), 1,18–2,17 (13H), 1,30 (3H), 1,38 (3H), 2,12 (3H), 2,48 (1H), 2,62 (1H), 2,95 (1H), 3,28 (1H), 3,30 (1H), 3,50 (1H), 3,96 (1H), 4,41 (1H), 4,95 (1H), 5,00 (1H), 5,52 (1H), 5,25 (1H), 6,73 (1H), 7,18 (1H), 7,33 (1H), 7,71 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Beispiel 6

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

In Analogie zu Beispiel 4 setzt man 14 mg (27 μ mol) der nach Beispiel 3 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 7,8 mg (15 μ mol, 55%) der Titelverbindung A (oder B) sowie 4,7 mg (9 μ mol, 33%) der Titelverbindung B (oder A) jeweils als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃) von A (oder B): δ = 0,93 (3H), 1,04 (3H), 1,23–2,19 (13H), 1,29 (3H), 1,42 (3H), 2,13 (3H), 2,28 (1H), 2,48–2,65 (2H), 2,71 (1H), 2,89 (1H), 3,57 (1H), 3,83 (1H), 4,36 (1H), 4,47 (1H), 5,51 (1H), 6,63 (1H), 7,12 (1H), 7,28 (1H), 7,67 (1H), 8,57 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B (oder A): δ = 0,96 (3H), 1,10 (3H), 1,21–2,18 (13H), 1,26 (3H), 1,40 (3H), 2,10 (3H), 2,29 (1H), 2,61 (2H), 2,86 (1H), 2,99 (1H), 3,58 (1H), 3,79 (2H), 4,37 (1H), 5,46 (1H), 6,61 (1H), 7,12 (1H), 7,26 (1H), 7,66 (1H), 8,57 (1H) ppm.

Beispiel 7

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 2a setzt man 14 mg (27 μ mol) der nach Beispiel 3 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 4,1 mg (8 μ mol, 29%) der Titelverbindung als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,98 (3H), 1,02 (3H), 1,30 (3H), 1,36–2,68 (16H), 1,61 (3H), 2,09 (3H), 3,43 (1H), 3,70 (1H), 4,17 (1H), 4,45 (1H), 4,94 (1H), 5,00 (1H), 5,09 (1H), 5,39 (1H), 5,72 (1H), 6,58 (1H), 7,12 (1H), 7,35 (1H), 7,67 (1H), 8,52 (1H) ppm.

Beispiel 8

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

In Analogie zu Beispiel 4 setzt man 4,1 mg (8 μ mol) der nach Beispiel 7 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,7 mg (3,2 μ mol, 40%) der Titelverbindung A (oder B) sowie 0,4 mg (0,8 μ mol, 9%) der Titelverbindung B (oder A) jeweils als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃) von A (oder B): δ = 0,91 (3H), 1,02 (3H), 1,13–2,17 (15H), 1,28 (3H), 1,38 (3H), 2,11 (3H), 2,53 (2H), 2,87 (1H), 2,96 (1H), 3,38 (1H), 3,78 (1H), 4,35 (1H), 4,37 (1H), 4,95 (1H), 5,00 (1H), 5,50 (1H), 5,76 (1H), 6,64 (1H), 7,12 (1H), 7,30 (1H), 7,67 (1H), 8,57 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B (oder A): δ = 0,92 (3H), 1,09 (3H), 1,18–2,13 (15H), 1,26 (3H), 1,38 (3H), 2,08 (3H), 2,49–2,60 (2H), 2,85–2,99 (2H), 3,39 (1H), 3,72 (1H), 3,89 (1H), 4,28 (1H), 4,92–5,06 (2H), 5,45 (1H), 5,76 (1H), 6,60 (1H), 7,12 (1H), 7,26 (1H), 7,68 (1H), 8,57 (1H) ppm.

Beispiel 9

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 9a

(3RS,4S)-4-(2-Methyl-3-hydroxy-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 1a setzt man 5,5 g (30 mmol) (4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, mit Prop-2-en-1-yl-magnesiumbromid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 3,84 g (15,8 mmol, 53%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 9b

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 1b setzt man 3,84 g (15,8 mmol) der nach Beispiel 9a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 3,0 g (12,5 mmol, 79%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,07 (3H), 1,14 (3H), 1,33 (4H), 1,41 (3H), 1,62 (1H), 2,29 (2H), 2,60 (2H), 3,86 (1H), 3,97 (1H), 4,05 (1H), 4,96 (1H), 5,02 (1H), 5,81 (1H) ppm.

5

Beispiel 9c

(4S,4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E)-4-(13-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-hydroxy-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-methylthiazol-4-yl)-4-(prop-2-en-1-yl)-pentadec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und
 10 (4S,4S,5R,6S,10E/Z,13S,14E)-4-(13-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-hydroxy-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-methylthiazol-4-yl)-4-(prop-2-en-1-yl)-pentadec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

In Analogie zu Beispiel 1c setzt man 2,07 g (8,61 mmol) der nach Beispiel 9b dargestellten Verbindung mit 2,01 g (4,61 mmol) (2S,6E/Z,9S,10E)-2,6,10-Trimethyl-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-oxo-11-(2-methylthiazol-4-yl)-undeca-6,10-dien, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung neben Ausgangsmaterial 995 mg (1,47 mmol, 32%) der Titelverbindung
 15 A sowie 784 mg (1,16 mmol, 25%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,01 (3H), 0,07 (3H), 0,85 (3H), 0,90 (9H), 0,98 (3H), 1,00–2,33 (12H), 1,23 (3H), 1,33 (3H), 1,39 (3H), 1,60 + 1,67 (3H), 2,00 (3H), 2,46 (1H), 2,72 (3H), 2,99 (1H), 3,34 (1H), 3,49 (1H), 3,87 (1H), 3,98 (1H), 4,09 (1H), 4,13 (1H), 4,98 (1H), 5,03 (1H), 5,13 (1H), 5,71 (1H), 6,44 (1H), 6,93 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,00 (3H), 0,03 (3H), 0,88 (9H), 0,94 (3H), 1,03–1,72 (7H), 1,08 (3H), 1,17 (3H), 1,31 (3H), 1,39 (3H), 1,60 + 1,68 (3H), 1,89–2,08 (2H), 1,99 (3H), 2,17–2,51 (4H), 2,71 (3H), 2,74 + 2,87 (1H), 3,31 (1H), 3,57 (1H), 3,84 (1H), 3,95 (1H), 4,03–4,17 (2H), 4,98 (1H), 5,03 (1H), 5,13 (1H), 5,73 (1H), 6,46 (1H), 6,92 (1H) ppm.

Beispiel 9d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1,3,7-trihydroxy-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

In Analogie zu Beispiel 1k setzt man 1,33 g (1,97 mmol) der nach Beispiel 9c dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,02 g (1,60 mmol, 81%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (3H), 0,07 (3H), 0,89 (12H), 1,00–2,38 (12H), 1,04 + 1,07 (3H), 1,23 + 1,25 (3H), 1,60 + 1,68 (3H), 1,97 + 1,99 (3H), 2,52 (1H), 2,67–2,89 (1H), 2,73 + 2,77 (3H), 3,01 (1H), 3,33 (1H), 3,40–3,53 (1H), 3,74–3,93 (3H), 4,03–4,19 (2H), 5,00 (1H), 5,06 (1H), 5,10 + 5,20 (1H), 5,71 (1H), 6,42 (1H), 6,93 (1H) ppm.

Beispiel 9e

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-Tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

In Analogie zu Beispiel 1l setzt man 1,02 g (1,60 mmol) der nach Beispiel 9d dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,46 g (1,49 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,11 (24H), 0,83–0,98 (39H), 1,01–1,62 (8H), 1,07 (3H), 1,20 (3H), 1,59 + 1,67 (3H), 1,97 (1H), 2,00 (3H), 2,19–2,34 (3H), 2,48 (1H), 2,72 (3H), 3,13 (1H), 3,57 (1H), 3,67 (1H), 3,78 (1H), 3,87 (1H), 4,09 (1H), 4,93 (1H), 4,99 (1H), 5,15 (1H), 5,77 (1H), 6,46 (1H), 6,91 (1H) ppm.

Beispiel 9f

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1-Hydroxy-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

In Analogie zu Beispiel 1m setzt man 1,45 g (1,48 mmol) der nach Beispiel 9e dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,19 g (1,37 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,01–0,14 (18H), 0,82–0,97 (30H), 1,04–1,70 (7H), 1,09 (3H), 1,19 (3H), 1,59 + 1,68 (3H), 1,84–2,08 (3H), 2,00 (3H), 2,18–2,36 (3H), 2,47 (1H), 2,71 (3H), 3,13 (1H), 3,66 (2H), 3,80 (1H), 4,04 (1H), 4,10 (1H), 4,96 (1H), 5,01 (1H), 5,14 (1H), 5,77 (1H), 6,46 (1H), 6,92 (1H) ppm.

Beispiel 9g

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-dienal

In Analogie zu Beispiel 1n setzt man 1,18 g (1,37 mmol) der nach Beispiel 9f dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,25 g (max. 1,37 mmol) der Titelverbindung als gelbes Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

60

Beispiel 9h

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (B)

In Analogie zu Beispiel 1o setzt man 1,25 g (max. 1,37 mmol) der nach Beispiel 9g dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 302 mg (0,34 mmol, 25%) der Titelverbindung A sowie 230 mg (0,26 mmol,

19%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = -0,02-0,15 (18H), 0,82-0,97 (30H), 1,05-2,53 (14H), 1,12 (3H), 1,17 (3H), 1,70 (3H), 1,96 (3H), 2,71 (3H), 3,17 (1H), 3,72 (1H), 4,16 (1H), 4,37 (1H), 4,94 (1H), 4,99 (1H), 5,20 (1H), 5,73 (1H), 6,66 (1H), 6,93 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = -0,03-0,15 (18H), 0,81-0,95 (30H), 1,01-2,50 (13H), 1,12 (3H), 1,18 (3H), 1,57 (3H), 1,95 (3H), 2,60 (1H), 2,70 (3H), 3,22 (1H), 3,79 (1H), 4,08 (1H), 4,32 (1H), 4,94 (1H), 5,00 (1H), 5,11 (1H), 5,74 (1H), 6,46 (1H), 6,93 (1H) ppm.

Beispiel 9i

(3S,6R,7S,8S, 12Z,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 302 mg (0,34 mmol) der nach Beispiel 9h dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung 296 mg (max. 0,34 mmol) der Titelverbindung als blass gelbes Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 9j

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1q setzt man 296 mg (max. 0,34 mmol) der nach Beispiel 9i dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 166 mg (0,22 mmol, 65%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,10 (3H), 0,09 (3H), 0,11 (3H), 0,13 (3H), 0,86 (9H), 0,80-2,85 (13H), 0,94 (9H), 1,00 (3H), 1,10 (3H), 1,20 (3H), 1,68 (3H), 2,10 (3H), 2,71 (3H), 3,11 (1H), 4,01 (2H), 4,85-5,03 (3H), 5,16 (1H), 5,78 (1H), 6,57 (1H), 6,98 (1H) ppm.

Beispiel 9

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 25 mg (34 µmol) der nach Beispiel 9j dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 10 mg (19 µmol, 57%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,03 (3H), 1,05 (3H), 1,20-2,74 (14H), 1,30 (3H), 1,69 (3H), 2,07 (3H), 2,69 (3H), 3,33 (1H), 3,69 (1H), 3,72 (1H), 4,23 (1H), 5,02 (1H), 5,07 (1H), 5,12 (1H), 5,21 (1H), 5,76 (1H), 6,57 (1H), 6,96 (1H) ppm.

Beispiel 10

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

Die Lösung von 8,0 mg (15,5 µmol) der nach Beispiel 9 dargestellten Verbindung in 1 ml Acetonitril versetzt man mit 89 µl einer 1M Lösung von Natriummethyldiamintetracetat, kühlt auf 0°C und versetzt mit 148 µl 1,1,1-Trifluoracetone sowie einem Gemisch aus 22 mg Oxon und 41 mg Natriumhydrogencarbonat. Man läßt 5 Stunden reagieren, gießt auf Natriumthiosulfatlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit gesättigter Natriumchloridlösung und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an einer analytischen Dünnschichtplatte. Als Laufmittel dient ein Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat, Isoliert werden 3,2 mg (6 µmol, 39%) der Titelverbindung A sowie 1,0 mg (2 µmol, 12%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 1,00 (3H), 1,02 (3H), 1,21-1,82 (7H), 1,29 (3H), 1,36 (3H), 1,95-2,06 (2H), 2,11 (3H), 2,30 (1H), 2,40 (1H), 2,48-2,62 (2H), 2,72 (3H), 2,81 (2H), 3,50 (1H), 3,69 (1H), 4,27 (1H), 4,52 (1H), 5,01 (1H), 5,06 (1H), 5,46 (1H), 5,72 (1H), 6,59 (1H), 6,99 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,96 (3H), 1,00 (3H), 1,20-1,91 (8H), 1,29 (3H), 1,34 (3H), 2,04 (1H), 2,09 (3H), 2,33 (1H), 2,42-2,61 (3H), 2,76 (3H), 2,93 (1H), 2,96 (1H), 3,38 (1H), 3,68 (1H), 3,99 (1H), 4,29 (1H), 4,98 (1H), 5,01 (1H), 5,57 (1H), 5,74 (1H), 6,69 (1H), 7,01 (1H) ppm.

Beispiel 11

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 11a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 230 mg (0,26 mmol) der nach Beispiel 9h dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 214 mg (max. 0,26 mmol) der Titelverbindung als blass gelbes Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 11b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Bis-[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

5 In Analogie zu Beispiel 1q setzt man 214 mg (max. 0,26 mmol) der nach Beispiel 11a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 114 mg (0,15 mmol, 59%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05 (3H), 0,08 (3H), 0,10 (3H), 0,13 (3H), 0,82–0,94 (21H), 1,12 (3H), 1,15–2,62 (13H), 1,21 (3H), 1,59 (3H), 2,11 (3H), 2,71 (3H), 3,03 (1H), 3,87 (1H), 4,30 (1H), 4,99 (1H), 5,03 (1H), 5,21 (1H), 5,28 (1H), 5,79 (1H), 6,51 (1H), 6,91 (1H) ppm.

10

Beispiel 11

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

15 In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 15 mg (20 µmol) der nach Beispiel 11b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 7,3 mg (14 µmol, 71%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,80–2,62 (13H), 0,99 (3H), 1,01 (3H), 1,26 (3H), 1,60 (3H), 2,04 (3H), 2,69 (3H), 3,49 (1H), 3,73 (1H), 4,01 (1H), 4,12 (1H), 4,42 (1H), 4,94–5,10 (3H), 5,37 (1H), 5,71 (1H), 6,56 (1H), 6,99 (1H) ppm.

20

Beispiel 12

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

25 In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 7,3 mg (14 µmol) der nach Beispiel 11 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,3 mg (4,3 µmol, 31%) der Titelverbindung A (oder B) sowie 2,0 mg (3,7 µmol, 27%) der Titelverbindung B (oder A) jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A (oder B): δ = 0,90–2,34 (10H), 0,95 (3H), 1,01 (3H), 1,29 (3H), 1,38 (3H), 2,10 (3H), 2,47–2,62 (3H), 2,72 (3H), 2,88 (2H), 3,48 (1H), 3,80 (1H), 4,19 (1H), 4,32 (1H), 5,02 (1H), 5,07 (1H), 5,48 (1H), 5,77 (1H), 6,63 (1H), 7,00 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B (oder A): δ = 0,97 (3H), 1,06 (3H), 1,20–2,12 (9H), 1,25 (3H), 1,34 (3H), 2,08 (3H), 2,28 (1H), 2,46–2,62 (3H), 2,72 (3H), 2,92 (2H), 3,40 (1H), 3,68 (1H), 3,75 (1H), 4,28 (1H), 5,01 (1H), 5,06 (1H), 5,44 (1H), 5,72 (1H), 6,62 (1H), 6,99 (1H) ppm.

35

Beispiel 13

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

40

Beispiel 13a

(3RS,4S)-4-(2-Methyl-3-hydroxy-8-(trimethylsilyl)-hept-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

45 In Analogie zu Beispiel 1a setzt man 7,0 g (37 mmol) (4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, mit 4-Trimethylsilyl-but-3-in-1-yl-magnesiumbromid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 4,9 g (15,7 mmol, 42%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 13b

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-8-(trimethylsilyl)-hept-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

50 In Analogie zu Beispiel 1b setzt man 4,87 g (15,6 mmol) der nach Beispiel 13a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 4,10 g (13,2 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,13 (9H), 1,08 (3H), 1,13 (3H), 1,32 (1H), 1,34 (3H), 1,41 (3H), 1,61 (1H), 2,45 (2H), 2,73 (2H), 3,84 (1H), 3,96 (1H), 4,02 (1H) ppm.

55

Beispiel 13c

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-hydroxy-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(4-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-pentadec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und (4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-hydroxy-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(4-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-pentadec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

60 In Analogie zu Beispiel 1c setzt man 2,74 g (8,82 mmol) der nach Beispiel 13b dargestellten Verbindung mit 3,02 g (7,27 mmol) (2S,6E/Z,9S,10E)-2,6,10-Trimethyl-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-oxo-11-(2-pyridyl)-undeca-6,10-dien, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung neben 50% Ausgangsmaterial 1,63 g (2,2 mmol, 31%) der Titelverbindung A sowie 0,50 g (0,69 mmol, 9%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,00–0,20 (15H), 0,83–0,95 (12H), 1,00–1,80 (20H), 1,60 + 1,68 (3H), 1,90–2,10 (1H),

2,05 (3H), 2,28 (2H), 2,41 (1H), 2,55 (1H), 3,03 + 3,09 (1H), 3,46 (1H), 3,52 (1H), 3,78–4,20 (4H), 5,18 (1H), 6,49 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,00–0,20 (15H), 0,86–1,00 (12H), 1,00–1,76 (19H), 1,61 + 1,70 (3H), 1,90–2,10 (2H), 2,06 (3H), 2,29 (2H), 2,53 (2H), 3,04 (1H), 3,43 (1H), 3,61 (1H), 3,80–4,18 (4H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,62 (1H), 8,59 (1H) ppm.

5

Beispiel 13d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1,3,7-trihydroxy-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

10

In Analogie zu Beispiel 1k setzt man 2,25 g (3,10 mmol) der nach Beispiel 13c dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung neben Ausgangsmaterial 1,31 g (1,91 mmol, 62%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,19 (9H), 0,85–0,98 (12H), 1,03–2,43 (25H), 1,60 + 1,69 (3H), 2,00 + 2,02 (3H), 2,69 (1H), 3,01 + 3,10 (1H), 3,31–3,60 (3H), 3,84 (2H), 4,02–4,26 (2H), 5,10 + 5,26 (1H), 6,41 (1H), 7,13 (1H), 7,32 (1H), 7,68 (1H), 8,61 (1H) ppm.

15

Beispiel 13e

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-Tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

20

In Analogie zu Beispiel 1l setzt man 1,49 g (2,17 mmol) der nach Beispiel 13d dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,95 g (1,90 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,18 (33H), 0,86–0,98 (39H), 1,01–1,73 (7H), 1,08 (3H), 1,26 (3H), 1,61 + 1,69 (3H), 1,90–2,09 (2H), 2,05 (3H), 2,29 (2H), 2,51 (2H), 3,29 (1H), 3,53–3,71 (2H), 3,79 (1H), 3,89 (1H), 4,11 (1H), 5,17 (1H), 6,48 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,61 (1H), 8,60 (1H) ppm.

25

Beispiel 13f

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1-Hydroxy-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

30

In Analogie zu Beispiel 1m setzt man 1,95 g (1,89 mmol) der nach Beispiel 13e dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,56 g (1,71 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,17 (27H), 0,86–0,99 (30H), 1,07–1,78 (8H), 1,11 (3H), 1,26 (3H), 1,60 + 1,69 (3H), 1,90–2,09 (2H), 2,04 (3H), 2,29 (2H), 2,48 (1H), 2,68 (1H), 3,27 (1H), 3,66 (2H), 3,80 (1H), 4,11 (2H), 5,18 (1H), 6,49 (1H), 7,09 (1H), 7,22 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

35

Beispiel 13g

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dienal

40

In Analogie zu Beispiel 1n setzt man 1,56 g (1,71 mmol) der nach Beispiel 13f dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 1,61 g (max. 1,71 mmol) der Titelverbindung als gelbes Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 13h

45

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (B)

50

Die Lösung von 1,51 g (max. 1,60 mmol) der nach Beispiel 13g dargestellten Verbindung in 57 ml tert.-Butanol versetzt man mit 47 ml 2-Methyl-2-buten, kühlt auf 2°C, versetzt mit 12,9 ml Wasser, 685 mg Natriumdihydrogenphosphat, 1,16 g Natriumchlorit, läßt auf 23°C erwärmen und rührt 3 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumthiosulfatlösung, verdünnt mit Wasser und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat.

[0097] Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 749 mg (807 μmol, 50%) der Titelverbindung A sowie 579 mg (623 μmol, 39%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

55

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = –0,02–0,17 (27H), 0,76–1,72 (6H), 0,88 (27H), 0,94 (3H), 1,10 (3H), 1,29 (3H), 1,68 (3H), 1,91–2,60 (7H), 2,02 (3H), 2,91 (1H), 3,39 (1H), 3,81 (1H), 4,11 (1H), 4,31 (1H), 5,18 (1H), 6,51 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

60

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,00–0,17 (27H), 0,80–0,98 (30H), 0,98–1,68 (6H), 1,08 (3H), 1,30 (3H), 1,60 (3H), 1,83–2,85 (8H), 2,05 (3H), 3,39 (1H), 3,79 (1H), 4,11 (1H), 4,30 (1H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,08 (1H), 8,22 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

65

Beispiel 13i

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-15-Hydroxy-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-

oxo-17-(2-pyridyl)-6-(prop-2-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 726 mg (782 µmol) der nach Beispiel 13h dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung 657 mg (max. 782 µmol) der Titelverbindung, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

5

Beispiel 13j

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

10 In Analogie zu Beispiel 1q setzt man 657 mg (max. 782 µmol) der nach Beispiel 13i dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 300 mg (414 µmol, 53%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,08 (3H), 0,10 (3H), 0,15 (3H), 0,19 (3H), 0,81-2,20 (8H), 0,86 (9H), 0,95 (9H), 1,02 (3H), 1,14 (3H), 1,23 (3H), 1,68 (3H), 2,14 (3H), 2,33-2,82 (6H), 3,12 (1H), 4,06 (1H), 4,11 (1H), 5,02 (1H), 5,19 (1H), 6,58 (1H), 7,11 (1H), 7,26 (1H), 7,63 (1H), 8,59 (1H) ppm.

15

Beispiel 13

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

20 In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 140 mg (193 µmol) der nach Beispiel 13j dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 52 mg (105 µmol, 54%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,08 (3H), 1,10 (3H), 1,20-1,92 (6H), 1,42 (3H), 1,68 (3H), 2,02 (1H), 2,08 (3H), 2,22-2,72 (7H), 2,86 (1H), 3,43 (1H), 3,78 (1H), 4,37 (1H), 4,54 (1H), 5,12 (1H), 5,20 (1H), 6,61 (1H), 7,13 (1H), 7,30 (1H), 7,69 (1H), 8,55 (1H) ppm.

25

Beispiel 14

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

30

Beispiel 14a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-15-Hydroxy-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(prop-2-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure

35 In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 534 mg (575 µmol) der nach Beispiel 13h dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 434 mg (max. 585 µmol) der Titelverbindung, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 14b

40 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1q setzt man 434 mg (max. 585 µmol) der nach Beispiel 14a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 382 mg (527 µmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

45 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,04 (3H), 0,07-0,12 (9H), 0,85 (9H), 0,88 (9H), 0,93 (3H), 1,00-2,20 (8H), 1,14 (3H), 1,22 (3H), 1,58 (3H), 2,00 (1H), 2,12 (3H), 2,44-2,62 (5H), 3,19 (1H), 3,91 (1H), 4,41 (1H), 5,19 (1H), 5,29 (1H), 6,53 (1H), 7,09 (1H), 7,18 (1H), 7,62 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Beispiel 14

50 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 110 mg (152 µmol) der nach Beispiel 14b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 48 mg (97 µmol, 64%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

55 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,89-1,80 (5H), 1,01 (3H), 1,06 (3H), 1,35 (3H), 1,61 (3H), 1,93 (1H), 2,00 (1H), 2,10 (3H), 2,17 (1H), 2,38-2,66 (6H), 3,58 (1H), 3,79 (2H), 3,88 (1H), 4,44 (1H), 5,10 (1H), 5,40 (1H), 6,59 (1H), 7,13 (1H), 7,33 (1H), 7,68 (1H), 8,56 (1H) ppm.

Beispiel 15

60 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 15a

65 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (A) und (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(R5))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (B)

Die Lösung von 150 mg (207 µmol) der nach Beispiel 13j dargestellten Verbindung in 16 ml Ethylacetat versetzt man

mit einer katalytischen Menge Palladium auf Bariumsulfat, 153 µl Pyridin und hydriert bei 23°C unter einer Atmosphäre Wasserstoff. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden neben Ausgangsmaterial 66 mg (91 µmol, 44%) der Titelverbindung A sowie 64 mg (88 µmol, 42%) der Titelverbindungen B jeweils als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = -0,09 (3H), 0,07 (3H), 0,11 (6H), 0,78–1,82 (7H), 0,84 (9H), 0,92 (9H), 0,98 (3H), 1,09 (3H), 1,18 (3H), 1,67 (3H), 2,06–2,82 (7H), 2,13 (3H), 3,11 (1H), 4,02 (1H), 4,85–5,03 (3H), 5,18 (1H), 5,78 (1H), 6,57 (1H), 7,09 (1H), 7,25 (1H), 7,62 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Beispiel 15

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 65,6 mg (90 µmol) der nach Beispiel 15a dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 24,6 mg (49 µmol, 55%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,05 (6H), 1,19–1,89 (5H), 1,32 (3H), 1,69 (3H), 2,05 (3H), 2,13–2,57 (6H), 2,64 (1H), 2,82 (1H), 3,33 (1H), 3,71 (2H), 4,34 (1H), 4,62 (1H), 5,01 (1H), 5,05 (1H), 5,12 (1H), 5,19 (1H), 5,75 (1H), 6,60 (1H), 7,12 (1H), 7,29 (1H), 7,68 (1H), 8,52 (1H) ppm.

Beispiel 16

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 16a

(4S,7R,8S, 9S,13E,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 15a setzt man 114 g (157 µmol) der nach Beispiel 14b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 68 mg (94 µmol, 60%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,04 (3H), 0,08 (3H), 0,10 (3H), 0,13 (3H), 0,83–0,98 (24H), 1,11 (3H), 1,15–1,96 (6H), 1,20 (3H), 2,08–2,65 (7H), 2,14 (3H), 3,03 (1H), 3,88 (1H), 4,31 (1H), 4,98 (1H), 5,02 (1H), 5,22 (1H), 5,29 (1H), 5,79 (1H), 6,54 (1H), 7,09 (1H), 7,20 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 16

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 67,7 mg (93 µmol) der nach Beispiel 16a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 36,8 mg (74 µmol, 80%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,96–2,66 (13H), 0,99 (6H), 1,28 (3H), 1,62 (3H), 2,10 (3H), 3,49 (1H), 3,72 (1H), 4,01 (2H), 4,43 (1H), 4,91–5,13 (3H), 5,39 (1H), 5,71 (1H), 6,58 (1H), 7,12 (1H), 7,34 (1H), 7,66 (1H), 8,53 (1H) ppm.

Beispiel 17

(1S/1R,3S(E),7S,10R(RS),11S,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2,3-epoxyprop-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-N-oxido-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 36 mg (74 µmol) der nach Beispiel 16 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 12 mg (22 µmol, 30%) eines Gemisches zweier Diastereomeren A und B sowie 20 mg (37 µmol, 50%) eines Gemisches zweier Diastereomeren C und D der Titelverbindungen jeweils als farbloses Öl.

MS (FAB): m/e = 546 (M⁺+1)

Beispiel 18

(1S,3S(E),7S,10R(R oder S),11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-(2,3-epoxyprop-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-N-oxido-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R(R oder S),11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-(2,3-epoxyprop-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-N-oxido-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion B

Die Lösung von 20 mg (37 µmol) eines Gemisches der nach Beispiel 17 dargestellten Verbindungen C und D in 3,1 ml wasserfreiem Trichlormethan versetzt man mit Molekularsieb (4A), 789 ml Isopropanol, 14,2 mg Tetrapropylammonium-perfluorooctansulfonat und rührt 5 Stunden bei 55°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man engt ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an analytischen Dünnschichtplatten. Als Laufmittel dient ein Gemisch aus Ethanol und Ethylacetat, als Elutionsmittel ein Gemisch aus Dichlormethan und Ethanol. Isoliert werden 4,6 mg (8,7 µmol, 23%) der Titelverbindung A oder B sowie 3,3 mg (6,2 µmol, 17%) der Titelverbindung B oder A jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A oder B: δ = 0,96 (3H), 1,06 (3H), 1,12–2,03 (11H), 1,22 (3H), 1,30 (3H), 2,11 (3H), 2,22 (1H), 2,58 (2H), 2,76 (1H), 3,44 (1H), 3,52 (1H), 3,73–3,91 (2H), 4,08–4,21 (2H), 4,47 (1H), 5,59 (1H), 6,59 (1H), 7,11 (1H), 7,23 (1H), 7,63 (1H), 8,59 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B oder A: δ = 0,96 (3H), 1,05 (3H), 1,11–1,96 (9H), 1,23 (3H), 1,31 (3H), 2,12 (3H), 2,19–2,35

(3H), 2,50–2,66 (2H), 2,78 (1H), 3,50–3,69 (3H), 3,93 (1H), 4,16 (1H), 4,25 (1H), 4,41 (1H), 5,59 (1H), 6,60 (1H), 7,12 (1H), 7,22 (1H), 7,64 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Beispiel 19

5

(1S/R,3S(E),7S,10R(S oder R),11S,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2,3-epoxyprop-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-N-oxido-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

In Analogie zu Beispiel 18 setzt man 6,3 mg (12 µmol) der nach Beispiel 17 dargestellten Verbindungen A und B um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,4 mg (4,5 µmol, 38%) eines Gemisches Titelverbindungen als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,95–2,22 (11H), 1,01 (3H), 1,10 (3H), 1,27 (3H), 1,31 (3H), 2,11 (3H), 2,34 (1H), 2,4S–2,57 (2H), 2,90 (1H), 3,39–3,87 (4H), 4,01–4,37 (3H), 5,49 (1H), 6,62 (1H), 7,13 (1H), 7,24 (1H), 7,66 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Beispiel 20

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(R oder S))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (A) und
(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(S oder R))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (B)

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 7,0 mg (9,6 µmol) der nach Beispiel 15a dargestellten Verbindungen B um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,4 mg (2,8 µmol, 29%) der Titelverbindung A sowie 1,7 mg (3,4 µmol, 35%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,88 (1H), 0,92 (3H), 1,04 (3H), 1,07 (3H), 1,18–2,57 (14H), 1,30 (3H), 1,68 (3H), 2,91 (1H), 3,17 (1H), 3,28 (1H), 3,68 (1H), 4,47 (1H), 4,91–5,10 (4H), 5,70 (1H), 7,13–7,22 (2H), 7,68 (2H), 8,46 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 1,00 (6H), 1,05 (3H), 1,10–2,59 (15H), 1,33 (3H), 1,63 (3H), 2,93 (1H), 3,11 (1H), 3,28 (1H), 3,63 (1H), 4,44 (1H), 4,91–5,12 (4H), 5,79 (1H), 6,39 (1H), 7,18 (2H), 7,67 (1H), 8,46 (1H) ppm.

Beispiel 21

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 21a

(2E/Z)-3-(2-Methyl-benzoxazol-5-yl)-2-propensäureethylester

Die Suspension aus 58 g (346 mmol) 5-Chlor-2-methylbenzoxazol, 200 ml Dimethylformamid, 57 g Natriumiodid und 16,2 g Nickel(II)bromid erhitzt man 4 Stunden auf 150°C. Nach dem Erkalten versetzt man mit 42 ml Acrylsäureethylester, 53 ml Triethylamin, 998 mg Tris-(dibenzylidenacetone)-dipalladium (0), 36,4 g Triphenylphosphin und erhitzt drei Tage auf 150°C. Man gießt das erkaltete Gemisch in Wasser, säuert an und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,4 g (28 mmol, 8%) der Titelverbindung als kristalliner Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,33 (3H), 2,64 (3H), 4,28 (2H), 6,42 (1H), 7,47 (2H), 7,78 (1H), 7,81 (1H) ppm.

45

Beispiel 21b

(2-Methyl-benzoxazol-5-yl)-carbaldehyd

Die Lösung von 9,5 g (41 mmol) der nach Beispiel 21a dargestellten Verbindung in ml Tetrahydrofuran versetzt man mit ml Wasser, ml einer 2,5%igen Lösung von Osmiumtetroxid in tert.-Butanol, g Natriumperodat und rührt 6 Stunden bei 23°C. Man gießt auf gesättigte Natriumthiosulfatlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 4,86 g (30 mmol, 74%) der Titelverbindung als kristalliner Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,69 (3H), 7,60 (1H), 7,90 (1H), 8,16 (1H), 10,08 (1H) ppm.

Beispiel 21c

(3RS)-3-(2-Methyl-benzoxazol-5-yl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxypropyl-1-on

Zu der Lösung von 14,1 ml Diisopropylamin in 670 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran tropft man bei –30°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon 50 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Buthyllithium in n-Hexan, rührt 20 Minuten, kühlt auf –70°C und versetzt innerhalb von 4,5 Stunden mit der Lösung von 19,8 g (4S,5R)-3-Acetyl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on in 670 ml Tetrahydrofuran. Nach 1 Stunde tropft man innerhalb von 1,5 Stunden die Lösung von 4,86 g (30,1 mmol) der nach Beispiel 21b dargestellten Verbindung in 175 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 1 Stunde bei –70°C.

Man gießt auf eine gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 11,3 g (29,7 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 21d

(3S)-3-(2-Methyl-benzoxazol-5-yl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-propyl-1-on (A) und (3R)-3-(2-Methyl-benzoxazol-5-yl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-propyl-1-on (B)

Die Lösung von 12,5 g (32,8 mmol) der nach Beispiel 21c dargestellten Verbindung in 110 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C , versetzt mit 7,8 ml 2,6-Lutidin, 13,9 ml Trifluormethansulfonsäure-tert.-butyldimethylsilylester und rührt 1 Stunde. Man gießt auf eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand trennt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan, Ethylacetat und Ethanol. Isoliert werden 8,9 g (18,0 mmol, 55%) der Titelverbindung A als kristalliner Feststoff sowie 2,9 g (5,9 mmol, 18%) der Titelverbindung B als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: $\delta = -0,19$ (3H), 0,02 (3H), 0,82 (9H), 0,88 (3H), 2,61 (3H), 3,19 (1H), 3,51 (1H), 4,69 (1H), 5,36 (1H), 5,55 (1H), 7,21–7,44 (7H), 7,64 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von B: $\delta = -0,19$ (3H), 0,04 (3H), 0,85 (9H), 0,88 (3H), 2,63 (3H), 3,04 (1H), 3,67 (1H), 4,77 (1H), 5,39 (1H), 5,63 (1H), 7,21–7,46 (7H), 7,67 (1H) ppm.

Beispiel 21e

(3S)-3-(2-Methyl-benzoxazol-5-yl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-propionsäureethylester

Die Lösung von 13,9 g (28,2 mmol) der nach Beispiel 21d dargestellten Verbindung in 140 ml wasserfreiem Ethanol versetzt man bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 7,1 ml Titan-tetraethylat und erhitzt 3 Stunden auf 85°C . Man engt ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 10,1 g (27,8 mmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0,20$ (3H), 0,02 (3H), 0,82 (9H), 1,26 (3H), 2,55 (1H), 2,62 (3H), 2,76 (1H), 4,12 (2H), 5,26 (1H), 7,29 (1H), 7,40 (1H), 7,62 (1H) ppm.

Beispiel 21f

(3S)-3-(2-Methyl-benzoxazol-5-yl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-propan-1-ol

Die Lösung von 10,1 g (27,8 mmol) der nach Beispiel 21e dargestellten Verbindung in ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -78°C , versetzt mit 58 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und rührt noch 1 Stunde. Man versetzt mit 16 ml Isopropanol, 32 ml Wasser, läßt auf 23°C erwärmen und rührt noch so lange, bis sich ein feinkörniger Niederschlag gebildet hat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug isoliert man 7,2 g (22,4 mmol, 81%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0,18$ (3H), 0,07 (3H), 0,89 (9H), 1,97 (2H), 2,35 (1H), 2,66 (3H), 3,73 (2H), 5,06 (1H), 7,28 (1H), 7,42 (1H), 7,60 (1H) ppm.

Beispiel 21g

(3S)-3-(2-Methyl-benzoxazol-5-yl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-iod-propan

Die Lösung von 2,83 g Triphenylphosphin in 40 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 737 mg Imidazol, 2,71 g Iod und tropft unter Kühlung die Lösung von 2,65 g (8,2 mmol) der nach Beispiel 21f dargestellten Verbindung in 30 ml Dichlormethan zu. Man rührt 1 Stunde und reinigt direkt durch Ghromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 2,3 g (5,3 mmol, 65%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0,20$ (3H), 0,06 (3H), 0,85 (9H), 2,10 (1H), 2,21 (1H), 2,61 (3H), 3,11 (1H), 3,23 (1H), 4,82 (1H), 7,22 (1H), 7,39 (1H), 7,59 (1H) ppm.

Beispiel 21h

(3S)-3-(2-Methyl-benzoxazol-5-yl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-propan-1-triphenylphosphoniumiodid

2,3 g (5,3 mmol) der nach Beispiel 21g dargestellten Verbindung versetzt man mit 2,9 ml Ethyldiisopropylamin, 17,5 g Triphenylphosphin und erwärmt 4 Stunden auf 85°C . Den öligen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 3,3 g (4,8 mmol, 89%) der Titelverbindung als kristalliner Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0,19$ (3H), 0,12 (3H), 0,84 (9H), 1,89 (1H), 2,09 (1H), 2,60 (3H), 3,41 (1H), 4,06 (1H), 5,37 (1H), 7,38 (1H), 7,49 (1H), 7,59 (1H), 7,62–7,84 (15H) ppm.

Beispiel 21i

(2S, 6E/Z, 9S)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-9-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2, 6-dimethyl-non-6-en

Die Lösung von 2,3 g (3,3 mmol) der nach Beispiel 21 h dargestellten Verbindung in 15 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 0°C mit 5 ml einer 1,0 molaren Lösung von Natriumhexamethyldisilazan in Tetrahydrofuran, tropft die Lösung von 513 mg (2,25 mmol) (2S)-2-Methyl-6-oxo-heptan-1-(tetrahydropyran-2-yloxy), das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in

15 ml Tetrahydrofuran zu, läßt auf 23°C erwärmen und noch 3 Stunden reagieren. Man gießt auf eine gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand trennt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Iso-
 5 liert werden 506 mg (1,0 mmol, 44%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,15 (3H), 0,01 (3H), 0,80–0,92 (12H), 1,02 (1H), 1,19–1,97 (12H), 1,46 + 1,62 (3H), 2,21–2,48 (2H), 2,60 (3H), 3,10 + 3,19 (1H), 3,40–3,61 (2H), 3,82 (1H), 4,53 (1H), 4,69 (1H), 5,11 (1H), 7,22 (1H), 7,37 (1H), 7,57 (1H) ppm.

10 Beispiel 21j

(2S,6E/Z,9S)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-9-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-1-hydroxy-2,6-dimethyl-non-6-en
 In Analogie zu Beispiel 1k setzt man 447 mg (0,87 mmol) der nach Beispiel 21i dargestellten Verbindung um und isoliert
 15 nach Aufarbeitung und Reinigung 298 mg (0,69 mmol, 79%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,12 (3H), 0,01 (3H), 0,82–0,92 (12H), 1,01 (1H), 1,16–1,67 (4H), 1,44 + 1,63 (3H), 1,83–1,98 (2H), 2,18 (1H), 2,33 (1H), 2,44 (1H), 2,62 (3H), 3,31–3,53 (2H), 4,71 (1H), 5,07 + 5,13 (1H), 7,24 + 7,29 (1H), 7,39 (1H), 7,53 + 7,58 (1H) ppm.

20 Beispiel 21k

(2S,6E/Z,9S)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-9-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-1-oxo-2,6-dimethyl-non-6-en
 In Analogie zu Beispiel 1n setzt man 272 mg (0,63 mmol) der nach Beispiel 21j dargestellten Verbindung um und isoliert
 25 nach Aufarbeitung und Reinigung 236 mg (0,55 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,16 (3H), 0,01 (3H), 0,84 (9H), 1,02 + 1,05 (3H), 1,13–2,50 (9H), 1,44 + 1,61 (3H), 2,61 (3H), 4,71 (1H), 5,13 (1H), 7,21 (1H), 7,37 (1H), 7,55 (1H), 9,54 (1H) ppm.

Beispiel 21l

30 (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S))-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-(prop-2-en-1-yl)-13-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimethyl-tridec-10-en-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und
 (4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S))-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-(prop-2-en-1-yl)-13-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimethyl-tridec-10-en-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)
 In Analogie zu Beispiel 1c setzt man 236 mg (0,55 mmol) der nach Beispiel 21k dargestellten Verbindung mit 433 mg
 35 (1,80 mmol) (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung neben Ausgangsmaterial 221 mg (0,33 mmol, 60%) der Titelverbindung A sowie 72 mg (0,11 mmol, 20%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = -0,13 (3H), 0,01 (3H), 0,78–0,88 (12H), 0,96 (3H), 1,04 (1H), 1,11–2,52 (12H), 1,23 (3H),
 40 1,31 (3H), 1,39 (3H), 1,47 + 1,64 (3H), 2,62 (3H), 2,90 + 2,98 (1H), 3,32 (1H), 3,47 (1H), 3,87 (1H), 3,97 (1H), 4,13 (1H), 4,70 (1H), 4,98 (1H), 5,03 (1H), 5,12 (1H), 5,71 (1H), 7,22 (1H), 7,38 (1H), 7,56 (1H) ppm.

Beispiel 21m

45 (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-15-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-(prop-2-en-1-yl)-1,3,7-trihydroxy-4,4,8,12-tetramethyl-15-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-pentadec-12-en-5-on
 In Analogie zu Beispiel 1k setzt man 221 mg (0,33 mmol) der nach Beispiel 21l dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 163 mg (0,26 mmol, 78%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,15 (3H), 0,01 (3H), 0,79–0,90 (12H), 1,05 (3H), 1,17–2,59 (13H), 1,20 + 1,24 (3H), 1,43 +
 50 1,62 (3H), 2,62 + 2,64 (3H), 2,81 + 3,07 (1H), 3,25–3,70 (3H), 3,86 (2H), 4,08 (2H), 4,68 (1H), 4,92–5,19 (3H), 5,69 (1H), 7,25 + 7,29 (1H), 7,39 (1H), 7,48 + 7,52 (1H) ppm.

Beispiel 21n

55 (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-6-(Prop-2-en-1-yl)-1,3,7,15-tetrakis-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4,4,8,12-tetramethyl-15-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-pentadec-12-en-5-on
 In Analogie zu Beispiel 1l setzt man 163 mg (0,26 mmol) der nach Beispiel 21m dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 236 mg (0,24 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,06 (3H), -0,04–0,08 (21H), 0,79–0,93 (39H), 0,96–1,66 (7H), 1,01 (3H), 1,17 (3H), 1,47 +
 60 1,62 (3H), 1,88 (2H), 2,18–2,52 (4H), 2,61 (3H), 3,11 (1H), 3,53 (1H), 3,63 (1H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 4,68 (1H), 4,91 (1H), 4,97 (1H), 5,12 (1H), 5,72 (1H), 7,21 (1H), 7,36 (1H), 7,56 (1H) ppm.

Beispiel 21o

65 (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-1-Hydroxy-6-(prop-2-en-1-yl)-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4,4,8,12-tetramethyl-15-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-pentadec-12-en-5-on
 In Analogie zu Beispiel 1m setzt man 236 mg (0,24 mmol) der nach Beispiel 21n dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 146 mg (0,17 mmol, 71%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 21p

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-5-Oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4,4,8,12-tetramethyl-15-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-pentadec-12-enal

In Analogie zu Beispiel 1n setzt man 146 mg (0,17 mmol) der nach Beispiel 21o dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 143 mg (0,17 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 21q

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S)-5-Oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4,4,8,12-tetramethyl-15-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-pentadec-12-ensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S)-5-Oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4,4,8,12-tetramethyl-15-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-pentadec-12-ensäure (B)

Die Lösung von 143 mg (0,17 mmol) der nach Beispiel 21p dargestellten Verbindung in 5 ml tert.-Butanol versetzt man bei 0°C mit der Lösung von 1,1 ml 2-Methyl-2-buten in 3,6 ml Tetrahydrofuran, 1,3 ml Wasser, 67 mg Natriumdihydrogenphosphat, 117 mg Natriumchlorid und rührt 2 Stunden. Man gießt auf eine gesättigte Natriumthiosulfatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand trennt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 58 mg (66 µmol, 39%) der Titelverbindung A sowie 52 mg (60 µmol, 35%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = -0,13 (3H), -0,02 (6H), 0,04 (6H), 0,12 (3H), 0,80-0,92 (27H), 0,96 (3H), 1,06 (3H), 1,09-1,96 (7H), 1,15 (3H), 1,70 (3H), 2,13-2,60 (7H), 2,62 (3H), 3,20 (1H), 3,66 (1H), 4,43 (1H), 4,72 (1H), 4,92 (1H), 4,99 (1H), 5,26 (1H), 5,70 (1H), 7,34 (1H), 7,40 (1H), 7,89 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = -0,11 (3H), 0,02 (6H), 0,07 (3H), 0,10 (3H), 0,16 (3H), 0,86-0,94 (30H), 0,90-2,05 (8H), 1,12 (3H), 1,19 (3H), 1,39 (3H), 2,23-2,60 (6H), 2,63 (3H), 3,21 (1H), 3,79 (1H), 4,36 (1H), 4,68 (1H), 4,98 (1H), 5,01 (1H), 5,10 (1H), 5,77 (1H), 7,36 (1H), 7,41 (1H), 7,54 (1H) ppm.

Beispiel 21r

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S)-15-Hydroxy-5-oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-3,7-bis-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4,4,8,12-tetramethyl-15-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-pentadec-12-ensäure

In Analogie zu Beispiel 1p setzt man 58 mg (66 µmol) der nach Beispiel 21q dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung 52 mg (max. 66 µmol) der Titelverbindung, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 21s

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1q setzt man 52 mg (max. 66 µmol) der nach Beispiel 21r dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 42 mg (57 µmol, 86%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,08 (3H), 0,09 (6H), 0,14 (3H), 0,77-1,88 (7H), 0,85 (9H), 0,93 (9H), 1,01 (3H), 1,09 (3H), 1,15 (3H), 1,71 (3H), 2,10-2,75 (6H), 2,62 (3H), 2,91 (1H), 3,11 (1H), 4,00 (1H), 4,92 (1H), 4,99 (1H), 5,19 (1H), 5,57 (1H), 5,79 (1H), 7,32 (1H), 7,44 (1H), 7,68 (1H) ppm.

Beispiel 21

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 42 mg (57 µmol) der nach Beispiel 21s dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 19 mg (37 µmol, 65%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,02 (3H), 1,08 (3H), 1,14-1,97 (6H), 1,22 (3H), 1,70 (3H), 2,22-2,60 (7H), 2,62 (3H), 2,78-2,95 (2H), 3,36 (1H), 3,78 (1H), 4,10 (1H), 5,03 (1H), 5,09 (1H), 5,19 (1H), 5,76 (1H), 5,85 (1H), 7,28 (1H), 7,43 (1H), 7,63 (1H) ppm.

Beispiel 22

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 22a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S)-15-Hydroxy-5-oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-3,7-bis-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4,4,8,12-tetramethyl-15-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-pentadec-12-ensäure

In Analogie zu Beispiel 1p setzt man 52 mg (60 µmol) der nach Beispiel 21 q dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 46 mg (max. 60 µmol) der Titelverbindung, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 22b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

5 In Analogie zu Beispiel 1q setzt man 46 mg (max. 60 µmol) der nach Beispiel 22a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 32 mg (43 µmol, 72%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03–0,11 (12H), 0,89 (9H), 0,91 (9H), 0,94–1,96 (6H), 0,98 (3H), 1,12 (3H), 1,59 (3H), 2,10–2,76 (7H), 2,63 (3H), 3,08 (1H), 3,91 (1H), 4,31 (1H), 5,02 (1H), 5,07 (1H), 5,29 (1H), 5,79 (1H), 5,89 (1H), 7,30 (1H), 7,42 (1H), 7,62 (1H) ppm.

10

Beispiel 22

(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

15 In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 32 mg (43 µmol) der nach Beispiel 22b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 15 mg (29 µmol, 68%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,99 (3H), 1,02 (3H), 1,27 (3H), 1,38–1,99 (6H), 1,64 (3H), 2,18 (1H), 2,23–2,76 (6H), 2,62 (3H), 3,34 (1H), 3,49 (2H), 3,75 (1H), 4,32 (1H), 4,96–5,08 (3H), 5,73 (1H), 5,98 (1H), 7,23 (1H), 7,42 (1H), 7,67 (1H) ppm.

20

Beispiel 23

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

25

Beispiel 23a

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-(prop-2-in-1-yl)-14-fluor-15-(2-methylthiazol-4-yl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und (4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-(prop-2-in-1-yl)-14-fluor-15-(2-methylthiazol-4-yl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

30 In Analogie zu Beispiel 1c setzt man 2,89 g (6,57 mmol) (2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-2,6-dimethylundeca-6,10-dienal das man in Analogie zu dem in DE 199 07 480.1 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, mit 5,09 g (16,4 mmol) (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-7-trimethylsilyl-hept-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan, das man nach dem in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung neben Ausgangsmaterial 3,26 g (4,35 mmol, 66%) der Titelverbindung A sowie 602 mg (0,80 mmol, 12%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,03–0,13 (15H), 0,82–0,92 (12H), 0,97–2,08 (12H), 1,06 (3H), 1,30 (6H), 1,38 (3H), 1,58 + 1,65 (3H), 2,33–2,47 (3H), 2,55 (1H), 2,70 (3H), 3,44 (1H), 3,52 (1H), 3,80–4,28 (2H), 5,13 (1H), 6,03 (1H), 7,32 (1H) ppm.

40 ¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,05–0,65 (15H), 0,88–0,99 (12H), 1,02–1,73 (8H), 1,18 (6H), 1,32 (3H), 1,41 (3H), 1,60 + 1,69 (3H), 1,90–2,08 (2H), 2,33–2,58 (4H), 2,70 (3H), 3,43 (1H), 3,60 (1H), 3,79–4,26 (4H), 5,18 (1H), 6,05 (1H), 7,33 (1H) ppm.

Beispiel 23b

45

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-15-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-16-fluor-1,3,7-trihydroxy-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

In Analogie zu Beispiel 1k setzt man 3,26 g (4,35 mmol) der nach Beispiel 23a dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung neben Ausgangsmaterial 2,44 g (3,43 mmol, 79%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

50 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03–0,15 (15H), 0,85–0,95 (12H), 0,98–2,08 (8H), 1,14 (3H), 1,26 (3H), 1,58 + 1,67 (3H), 2,31–2,49 (3H), 2,59–2,76 (2H), 2,72 (3H), 2,89 (1H), 3,06 (1H), 3,42 (1H), 3,47–3,58 (2H), 3,88 (2H), 4,08–4,22 (2H), 5,11 + 5,18 (1H), 5,98 (1H), 7,33 (1H) ppm.

55

Beispiel 23c

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluor-1,3,7,15-tetrakis-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

60 In Analogie zu Beispiel 1l setzt man 2,77 g (3,90 mmol) der nach Beispiel 23b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 3,48 g (3,31 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,15 (33H), 0,83–0,97 (39H), 1,00–1,75 (7H), 1,07 (3H), 1,27 (3H), 1,60 + 1,68 (3H), 1,88–2,03 (2H), 2,31–2,48 (2H), 2,51 (2H), 2,70 (3H), 3,29 (1H), 3,52–3,71 (2H), 3,29 (1H), 3,89 (1H), 4,19 (1H), 5,15 (1H), 6,06 (1H), 7,33 (1H) ppm.

65

Beispiel 23d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluor-1-hydroxy-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

In Analogie zu Beispiel 1m setzt man 3,48 g (3,31 mmol) der nach Beispiel 23c dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,36 g (2,51 mmol, 76%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,18 (27H), 0,83–0,99 (30H), 1,01–1,80 (7H), 1,12 (3H), 1,27 (3H), 1,60 + 1,68 (3H), 1,86–2,07 (3H), 2,83–2,52 (3H), 2,64 (1H), 2,70 (3H), 3,26 (1H), 3,66 (2H), 3,80 (1H), 4,10 (1H), 4,20 (1H), 5,16 (1H), 6,06 (1H), 7,32 (1H) ppm.

5

Beispiel 23e

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluor-5-oxo-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dienal

10

In Analogie zu Beispiel 1n setzt man 2,36 g (2,51 mmol) der nach Beispiel 23d dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,25 g (2,40 mmol, 96%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 23f

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-16-Fluor-5-oxo-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-16-Fluor-5-oxo-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (B)

15

In Analogie zu Beispiel 22q setzt man 2,25 g (2,40 mmol) der nach Beispiel 23e dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 960 mg (1,01 mmol, 42%) der Titelverbindung A sowie 937 mg (0,98 mmol, 41%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

20

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = -0,02–0,17 (27H), 0,89 (27H), 0,94 (3H), 1,08–1,67 (6H), 1,18 (3H), 1,22 (3H), 1,70 (3H), 1,89 (1H), 2,12 (1H), 2,28–2,53 (5H), 2,61 (1H), 2,69 (3H), 3,31 (1H), 3,71 (1H), 4,20 (1H), 4,38 (1H), 5,18 (1H), 6,40 (1H), 7,36 (1H) ppm.

25

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = -0,01–0,18 (27H), 0,84–0,97 (30H), 1,00–1,55 (6H), 1,20 (3H), 1,23 (3H), 1,59 (3H), 1,82–2,05 (2H), 2,25–2,60 (4H), 2,65 (1H), 2,70 (3H), 3,33 (1H), 3,76 (1H), 4,16 (1H), 4,38 (1H), 5,13 (1H), 6,12 (1H), 7,38 (1H) ppm.

Beispiel 23g

30

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-16-Fluor-5-oxo-3,7-bis-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-15-hydroxy-6-(prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 960 mg (1,01 mmol) der nach Beispiel 23f dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung 898 mg (max. 1,01 mmol) der Titelverbindung, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

35

Beispiel 23h

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

40

In Analogie zu Beispiel 1q setzt man in mehreren Portionen insgesamt 896 mg (max. 1,01 mmol) der nach Beispiel 23g dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 480 mg (0,64 mmol, 64%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,10 (3H), 0,12 (3H), 0,15 (3H), 0,19 (3H), 0,80–1,83 (6H), 0,85 (9H), 0,94 (9H), 1,01 (3H), 1,18 (3H), 1,23 (3H), 1,68 (3H), 2,08 (1H), 2,22–2,89 (7H), 2,69 (3H), 3,09 (1H), 4,00–4,12 (2H), 5,07–5,21 (2H), 6,13 (1H), 7,36 (1H) ppm.

45

Beispiel 23

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

50

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 60 mg (80 μmol) der nach Beispiel 23h dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 28 mg (54 μmol, 67%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,05 (3H), 1,11 (3H), 1,18–1,42 (3H), 1,38 (3H), 1,56–1,97 (3H), 1,90 (3H), 2,05 (1H), 2,28 (1H), 2,33–2,66 (6H), 2,69 (3H), 2,79 (1H), 3,30 (1H), 3,38 (1H), 3,79 (1H), 4,21 (1H), 5,12 (1H), 5,46 (1H), 6,19 (1H), 7,36 (1H) ppm.

55

Beispiel 24

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

60

Beispiel 24a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-16-Fluor-5-oxo-3,7-bis-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-15-hydroxy-6-(prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-diensäure

65

In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 937 mg (0,98 mmol) der nach Beispiel 23f dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 914 mg (max. 0,98 mmol) der Titelverbindung, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 24b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

5 In Analogie zu Beispiel 1q setzt man 914 mg (max. 0,98 mmol) der nach Beispiel 24a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 451 mg (603 µmol, 62%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02–0,12 (12H), 0,79–1,73 (5H), 0,89 (18H), 0,96 (3H), 1,12 (3H), 1,22 (3H), 1,58 (3H), 1,91 (1H), 2,01 (1H), 2,11 (1H), 2,39–2,80 (6H), 2,69 (3H), 3,15 (1H), 3,91 (1H), 4,33 (1H), 5,17 (1H), 5,42 (1H), 6,12 (1H), 7,36 (1H) ppm.

10

Beispiel 24

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

15 In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 451 mg (603 µmol) der nach Beispiel 24b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 170 mg 327 µmol, 54%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,86 (1H), 1,00 (3H), 1,03 (3H), 1,26–2,23 (7H), 1,33 (3H), 1,60 (3H), 2,41–2,62 (6H), 2,69 (3H), 3,59 (1H), 3,79 (1H), 4,02–4,19 (2H), 4,39 (1H), 5,11 (1H), 5,54 (1H), 6,17 (1H), 7,37 (1H) ppm.

20

Beispiel 25

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

25 Die Lösung von 50 mg (96 µmol) der nach Beispiel 23 dargestellten Verbindung in 4,5 ml Acetonitril versetzt man bei 0°C mit 554 µl einer 0,1M wässrigen Lösung von Ethylendiamintetraacetat, 638 µl Trifluoressigsäure, 260 mg Natriumhydrogencarbonat, 150 mg Oxone und rührt 1,5 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit Natriumthiosulfatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an analytischen Dünnschichtplatten. Als Laufmittel dient ein Gemisch aus Dichlormethan und Isopropanol, als Elutionsmittel ein Gemisch aus Dichlormethan und Methanol. Isoliert werden 29 mg (54 µmol, 56%) der Titelverbindung A sowie 9 mg (17 µmol, 18%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

35 ¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 1,01 (3H), 1,08 (3H), 1,22–1,81 (7H), 1,28 (3H), 1,39 (3H), 2,01 (1H), 2,04 (1H), 2,19 (1H), 2,40–2,76 (5H), 2,69 (3H), 2,91 (1H), 3,60 (1H), 3,80 (1H), 4,19 (1H), 4,31 (1H), 5,70 (1H), 6,23 (1H), 7,38 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,97 (3H), 1,08 (3H), 1,19–1,96 (8H), 1,25 (3H), 1,42 (3H), 1,99 (1H), 2,28 (1H), 2,42–2,62 (4H), 2,70 (3H), 2,98 (1H), 3,04 (1H), 3,49 (1H), 3,62 (1H), 4,04 (1H), 4,23 (1H), 5,80 (1H), 6,21 (1H), 7,38 (1H) ppm.

40

Beispiel 26

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B) und (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16SR)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-(N-oxido)-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (C)

50 In Analogie zu Beispiel 25 setzt man 80 mg (154 µmol) der nach Beispiel 24 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 21 mg (39 µmol, 25%) der Titelverbindung A, 31 mg (58 µmol, 38%) der Titelverbindung B sowie 3 mg (6 µmol, 4%) der Titelverbindungen C jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A oder B: δ = 0,96 (3H), 1,08 (3H), 1,18–1,85 (7H), 1,22 (3H), 1,38 (3H), 1,99 (1H), 2,09 (1H), 2,20 (1H), 2,40 (1H), 2,51–2,72 (3H), 2,68 (3H), 2,99 (1H), 3,13 (1H), 3,53 (1H), 3,7S (1H), 3,82 (1H), 4,30 (1H), 5,66 (1H), 6,21 (1H), 7,37 (1H) ppm.

55 ¹H-NMR (CDCl₃) von B oder A: δ = 0,93 (3H), 1,04 (3H), 1,11–1,81 (7H), 1,28 (3H), 1,41 (3H), 1,99 (1H), 2,06–2,23 (2H), 2,43 (1H), 2,51–2,72 (4H), 2,69 (3H), 2,87 (1H), 3,55 (1H), 3,85 (1H), 4,19 (1H), 4,31 (1H), 5,66 (1H), 6,24 (1H), 7,39 (1H) ppm.

¹H-NMR von C (CDCl₃): δ = 0,95 + 0,99 (3H), 1,08 + 1,10 (3H), 1,13–2,77 (14H), 1,22 + 1,26 (3H), 1,45 + 1,51 (3H), 2,59 (3H), 2,95 (1H), 3,52–3,86 (2H), 4,13 + 5,41 (1H), 4,43–4,70 (2H), 5,63 + 5,72 (1H), 6,56 + 6,59 (1H), 7,41 + 7,46 (1H) ppm.

60

Beispiel 27

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

65

Beispiel 27a

4-(2-Methyloxazolyl)-carbaldehyd

Die Lösung von 36,6 g (236 mmol) 4-(2-Methyloxazolyl)-carbonsäureethylester in 795 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -78°C , versetzt mit 378 ml einer 1,0 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in n-Hexan und rührt noch 1 Stunde. Man versetzt mit 96 ml Isopropanol, 160 ml Wasser, läßt auf 23°C erwärmen und rührt noch so lange, bis sich ein feinkörniger Niederschlag gebildet hat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug isoliert man 24,7 g (222 mmol, 94%) der Titelverbindung als blass gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,53$ (3H), 8,17 (1H), 9,90 (1H) ppm.

Beispiel 27b

(2Z)-3-(2-Methyloxazol-4-yl)-2-fluor-2-propensäureethylester (A) und (2E)-3-(2-Methyloxazol-4-yl)-2-fluor-2-propensäureethylester (B)

Zu 19,1 g einer 55%igen Natriumhydrid-Dispersion in 224 ml wasserfreiem Ethylenglykoldimethylether tropft man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 0°C die Lösung von 106 g 2-Fluor-2-phosphonoessigsäuretriethylester in 224 ml Ethylenglykoldimethylether und rührt 1 Stunde nach. Anschließend versetzt man mit der Lösung von 26,4 g (238 mmol) der nach Beispiel 27a dargestellten Verbindung in 224 ml Ethylenglykoldimethylether und läßt innerhalb 1 Stunde auf 23°C erwärmen. Man gießt auf eine gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 24,8 g (125 mmol, 52%) der Titelverbindung A als kristalliner Feststoff sowie 12,5 g (63 mmol, 26%) der Titelverbindung B als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: $\delta = 1,37$ (3H), 2,49 (3H), 4,32 (2H), 6,91 (1H), 7,94 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von B: $\delta = 1,39$ (3H), 2,47 (3H), 4,36 (2H), 6,75 (1H), 8,53 (1H) ppm.

Beispiel 27c

(2Z)-3-(2-Methyloxazol-4-yl)-2-fluor-2-propensäureethylester

Die Lösung von 24,4 g (123 mmol) der nach Beispiel 27b dargestellten Verbindung B in 130 ml wasserfreiem Toluol versetzt man mit 5,3 ml Thiophenol und rührt 2 Tage unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 23°C . Man gießt in eine 5%ige Natronlauge, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 19,5 g (98 mmol, 80%) der Titelverbindung als kristalliner Feststoff

Beispiel 27d

(2Z)-3-(2-Methyloxazol-4-yl)-2-fluor-2-propenal

Die Lösung von 26,2 g (131 mmol) der nach Beispiel 27b bzw. 3c dargestellten Verbindung A in 380 ml wasserfreiem Toluol kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -78°C , versetzt mit 180 ml einer 1,2M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und rührt 8 Stunden. Man versetzt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug isoliert man 20,1 g (128 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,51$ (3H), 6,69 (1H), 8,07 (1H), 9,32 (1H) ppm.

Beispiel 27e

(3S,4Z)-5-(2-Methyloxazol-4-yl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-fluor-4-penten-1-on (A) und (3R,4Z)-5-(2-Methyloxazol-4-yl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-fluor-4-penten-1-on (B)

Zu der Lösung von 45,8 ml Diisopropylamin in 2 l wasserfreiem Tetrahydrofuran tropft man bei -30°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon 136 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, rührt 20 Minuten, kühlt auf -70°C und versetzt innerhalb von 4 Stunden mit der Lösung von 64,2 g (4S,5R)-3-Acetyl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on in 1 l Tetrahydrofuran. Nach 1 Stunde tropft man innerhalb von 2 Stunden die Lösung von 15,1 g (97,6 mmol) der nach Beispiel 27d dargestellten Verbindung in 650 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 16 Stunden bei -70°C . Man gießt auf eine gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand trennt man durch wiederholte Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan, Ethylacetat und Ethanol. Isoliert werden 19,9 g (53 mmol, 54%) der Titelverbindung A als kristallinen Feststoff sowie 8,2 g (22 mmol, 22%) der Titelverbindung B als farbloser Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: $\delta = 0,92$ (3H), 2,47 (3H), 3,33 (1H), 3,50 (1H), 3,70 (1H), 4,73–4,88 (2H), 5,71 (1H), 5,97 (1H), 7,26–7,48 (5H), 7,75 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von B: $\delta = 0,93$ (3H), 2,48 (3H), 3,40 (2H), 4,73–4,90 (2H), 5,70 (1H), 5,98 (1H), 7,24–7,49 (5H), 7,76 (1H) ppm.

Beispiel 27f

(3S,4Z)-5-(2-Methyloxazol-4-yl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4-fluor-4-penten-1-on

- 5 In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 16,2 g (43,5 mmol) der nach Beispiel 27e dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 15,9 g (32,5 mmol, 75%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,11 (6H), 0,88 (9H), 0,90 (3H), 2,46 (3H), 3,24 (1H), 3,52 (1H), 4,77 (1H), 4,89 (1H), 5,66 (1H), 5,83 (1H), 7,23–7,48 (5H), 7,74 (1H) ppm.

10

Beispiel 27g

(3S,4Z)-5-(2-Methyloxazol-4-yl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4-fluor-4-pentensäureethylester

- In Analogie zu Beispiel 22e setzt man 15,6 g (32,6 mmol) der nach Beispiel 27f dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 11,4 g (32 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
 15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,08 (6H), 0,88 (9H), 1,26 (3H), 2,43 (3H), 2,67 (2H), 4,13 (2H), 4,71 (1H), 5,80 (1H), 7,72 (1H) ppm.

Beispiel 27h

20 (3S,4Z)-5-(2-Methyloxazol-4-yl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4-fluor-4-penten-1-ol

- In Analogie zu Beispiel 22f setzt man 11,4 g (31,9 mmol) der nach Beispiel 27g dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 9,16 g (29 mmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,07 (3H), 0,10 (3H), 0,90 (9H), 1,94 (2H), 2,08 (1H), 2,43 (3H), 3,73 (1H), 3,80 (1H), 4,49 (1H), 5,80 (1H), 7,71 (1H) ppm.

25

Beispiel 27i

(3S,4Z)-5-(2-Methyloxazol-4-yl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-iod-4-fluor-4-penten

- In Analogie zu Beispiel 22g setzt man 7,16 g (22,7 mmol) der nach Beispiel 27h dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 8,06 g (18,9 mmol, 83%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
 30 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,09 (3H), 0,15 (3H), 0,91 (9H), 2,20 (2H), 2,46 (3H), 3,23 (2H), 4,33 (1H), 5,80 (1H), 7,73 (1H) ppm.

Beispiel 27j

35 (3S,4Z)-5-(2-Methyloxazol-4-yl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4-fluor-4-penten-1-triphenylphosphoniumiodid

- In Analogie zu Beispiel 22h setzt man 8,06 g (18,9 mmol) der nach Beispiel 27i dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 10,7 g (15,6 mmol, 82%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
 40 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,10 (3H), 0,18 (3H), 0,87 (9H), 1,97 (1H), 2,10 (1H), 2,42 (3H), 3,48 (1H), 3,97 (1H), 4,86 (1H), 5,93 (1H), 7,63–7,88 (16H) ppm.

Beispiel 27k

45 (2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-methyloxazol-4-yl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dien

- In Analogie zu Beispiel 22i setzt man 3,20 g (14,0 mmol) der nach Beispiel 27j dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 3,53 g (6,9 mmol, 49%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
 50 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,08 (6H), 0,84–0,97 (12H), 1,09 (1H), 1,22–2,04 (12H), 1,59 + 1,68 (3H), 2,30–2,49 (2H), 2,44 (3H), 3,06–3,27 (1H), 3,42–3,62 (2H), 3,86 (1H), 4,19 (1H), 4,55 (1H), 5,12 (1H), 5,73 (1H), 7,71 (1H) ppm.

Beispiel 27l

55 (2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-methyloxazol-4-yl)-1-hydroxy-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dien

- In Analogie zu Beispiel 1k setzt man 3,48 g (6,83 mmol) der nach Beispiel 27k dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,28 g (5,36 mmol, 78%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,08 (6H), 0,83–0,94 (12H), 1,03 (1H), 1,21–1,70 (5H), 1,58 + 1,68 (3H), 1; 91–2,05 (2H), 2,27–2,50 (2H), 2,44 (3H), 3,37–3,52 (2H), 4,19 (1H), 5,12 (1H), 5,72 (1H), 7,72 (1H) ppm.

60

Beispiel 27m

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-methyloxazol-4-yl)-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dienal

- 65 In Analogie zu Beispiel 1n setzt man 2,28 g (5,36 mmol) der nach Beispiel 27l dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,27g (5,36 mmol, 100%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,06 (6H), 0,90 (9H), 1,03+1,08 (3H), 1,21–1,46 (4H), 1,57 + 1,66 (3H), 2,00 (2H), 2,21–2,42 (3H), 2,45 (3H), 4,19 (1H), 5,14 (1H), 5,73 (1H), 7,71 (1H), 9,59 (1H) ppm.

Beispiel 27n

(4S,4R,5S,6S,10E/Z,13S,14Z)-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-(prop-2-in-1-yl)-14-fluor-15-(2-methyloxazol-4-yl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und (4S,4S,5R,6S,10E/Z,13S,14Z)-4-(13-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-(prop-2-in-1-yl)-14-fluor-15-(2-methyloxazol-4-yl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B) 5
In Analogie zu Beispiel 1c setzt man 1,87 g (4,41 mmol) der nach Beispiel 27m dargestellten Verbindung mit (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-7-trimethylsilyl-hept-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan, das man nach dem in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung neben Ausgangsmaterial 1,37 g (1,87 mmol, 42%) der Titelverbindung A sowie 190 mg (0,26 mmol, 6%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl. 10
¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,02–0,16 (15H), 0,81–0,93 (12H), 0,97–1,78 (13H), 1,06 (3H), 1,39 (3H), 1,58 + 1,67 (3H), 1,91–2,08 (2H), 2,30–2,48 (3H), 2,44 (3H), 2,55 (1H), 3,03 (1H), 3,45 (1H), 3,52 (1H), 3,88 (1H), 3,99 (1H), 4,08–4,23 (2H), 5,12 (1H), 5,72 (1H), 7,72 (1H) ppm.
¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,01–0,12 (15H), 0,82–1,73 (18H), 0,89 (9H), 1,17 (3H), 1,40 (3H), 1,58 + 1,67 (3H), 1,88–2,05 (2H), 2,28–2,57 (3H), 2,42 (3H), 3,41 (1H), 3,59 (1H), 3,79–4,05 (3H), 4,18 (1H), 5,11 (1H), 5,72 (1H), 7,70 (1H) ppm. 15

Beispiel 27o

(3S,6R,8S,8S,12E/Z,15S,16Z)-15-[[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-16-fluor-1,3,7-tribydroxy-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methyloxazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on 20
In Analogie zu Beispiel 1k setzt man 2,16 g (2,94 mmol) der nach Beispiel 27n dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,47 g (2,12 mmol, 72%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03 (6H), 0,15 (9H), 0,85–0,95 (12H), 0,98–1,80 (7H), 1,15 (3H), 1,27 (3H), 1,57 + 1,66 (3H), 1,90–1,08 (2H), 2,30–2,45 (3H), 2,49+2,51 (3H), 2,58–2,72 (2H), 2,90 + 3,03 (1H), 3,37–3,72 (3H), 3,88 (2H), 25
4,07–4,22 (2H), 5,11 (1H), 5,63 + 5,70 (1H), 7,71 (1H) ppm.

Beispiel 27p

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluor-1,3,7,15-tetrakis-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methyloxazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on 30
In Analogie zu Beispiel 1l setzt man 1,47 g (2,12 mmol) der nach Beispiel 27o dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,13 g (2,05 mmol, 97%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,15 (33H), 0,83–0,98 (39H), 1,00–1,72 (7H), 1,07 (3H), 1,26 (3H), 1,59 + 1,67 (3H), 1,94 (2H), 2,27–2,43 (2H), 2,43 (3H), 2,51 (2H), 3,28 (1H), 3,52–3,71 (2H), 3,78 (1H), 3,88 (1H), 4,18 (1H), 5,12 (1H), 5,73 (1H), 7,71 (1H) ppm. 35

Beispiel 27q

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluor-1-hydroxy-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methyloxazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on 40
In Analogie zu Beispiel 1m setzt man 2,13 g (2,05 mmol) der nach Beispiel 27p dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,47 g (1,60 mmol, 78%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,15 (27H), 0,83–0,98 (30H), 1,02–1,77 (7H), 1,10 (3H), 1,27 (3H), 1,59 + 1,68 (3H), 1,89–2,07 (3H), 2,30–2,52 (3H), 2,45 (3H), 1,68 (1H), 3,27 (1H), 3,60–3,71 (2H), 3,79 (1H), 4,05–4,23 (2H), 5,13 (1H), 45
5,73 (1H), 7,70 (1H) ppm.

Beispiel 27r

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluor-5-oxo-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methyloxazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dienal 50
In Analogie zu Beispiel 1n setzt man 1,47 g (1,60 mmol) der nach Beispiel 27q dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,62 g (max. 1,60 mmol) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃) einer aufgereinigten Probe: δ = –0,01–0,11 (27H), 0,83–0,98 (30H), 1,00–1,56 (5H), 1,11 (3H), 1,28 (3H), 1,59 + 1,68 (3H), 1,88–2,02 (2H), 2,29–2,50 (4H), 2,43 (3H), 2,58–2,71 (2H), 3,26 (1H), 3,78 (1H), 4,18 (1H), 4,50 (1H), 5,12 (1H), 5,73 (1H), 7,71 (1H), 9,77 (1H) ppm. 55

Beispiel 27s

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-16-Fluor-5-oxo-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methyloxazol-4-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-16-Fluor-5-oxo-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methyloxazol-4-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (B) 60
In Analogie zu Beispiel 22q setzt man 1,60 g (max. 1,60 mmol) der nach Beispiel 27r dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 601 mg (642 μmol, 40%) der Titelverbindung A sowie 500 mg (534 μmol, 33%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl. 65
¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = –0,04–0,19 (27H), 0,89 (27H), 0,96 (3H), 1,05–2,53 (13H), 1,19 (3H), 1,26 (3H), 1,69 (3H), 2,46 (3H), 2,63 (1H), 3,32 (1H), 3,71 (1H), 4,16 (1H), 4,39 (1H), 5,18 (1H), 6,08 (1H), 7,73 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = -0,02-0,18 (27H), 0,90 (30H), 0,99-2,67 (14H), 1,21 (6H), 1,58 (3H), 2,46 (3H), 3,32 (1H), 3,74 (1H), 4,13 (1H), 4,36 (1H), 5,10 (1H), 5,79 (1H), 7,72 (1H) ppm.

Beispiel 27t

5 (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-16-Fluor-5-oxo-3,7-bis-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-15-hydroxy-6-(prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methyloxazol-4-yl)-heptadeca-12,16-diensäure
In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 601 mg (642 μmol) der nach Beispiel 27s dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung 657 mg (max. 642 μmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 27u

15 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
In Analogie zu Beispiel 1q setzt man 657 mg (max. 642 μmol) der nach Beispiel 27u dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 91 mg (124 μmol, 19%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 27

20 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 91 mg (124 μmol) der nach Beispiel 27u dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 45 mg (89 μmol, 73%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,05 (3H), 1,10 (3H), 1,20-1,42 (4H), 1,37 (3H), 1,58-1,94 (2H), 1,69 (3H), 2,04 (1H), 2,20-2,84 (8H), 2,45 (3H), 3,20 (1H), 3,38 (1H), 3,78 (1H), 4,20 (1H), 5,11 (1H), 5,43 (1H), 5,90 (1H), 7,73 (1H) ppm.

Beispiel 28

30 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 28a

35 (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-16-Fluor-5-oxo-3,7-bis-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-15-hydroxy-6-(prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methyloxazol-4-yl)-heptadeca-12,16-diensäure
In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 500 mg (534 μmol) der nach Beispiel 27f dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 517 mg (max. 534 μmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 28b

45 (4S,7R,8S, 9S,13E,16S(Z))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
In Analogie zu Beispiel 1q setzt man 517 mg (534 μmol) der nach Beispiel 28a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 128 mg (175 μmol, 33%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 28

50 (4S,7R,8S,9S,13 E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 128 mg (175 μmol) der nach Beispiel 28b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 54 mg (107 μmol, 61%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
55 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,89 (1H), 0,98 (3H), 1,02 (3H), 1,20-2,23 (7H), 1,33 (3H), 1,59 (3H), 2,40-2,61 (6H), 2,42 (3H), 3,57 (1H), 3,77 (1H), 3,82 (1H), 3,87 (1H), 4,33 (1H), 5,08 (1H), 5,53 (1H), 5,87 (1H), 7,72 (1H) ppm.

Beispiel 29

60 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
In Analogie zu Beispiel 21 erhält man aus 5-Chlor-2-methylbenzothiazol 41,4 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,04 (3H), 1,07 (3H), 1,24 (3H), 1,72 (3H), 1,3-1,8 (3H), 1,89 (1H), 2,26-2,63 (7H), 2,84 (3H), 2,90 (2H), 3,36 (1H), 3,78 (1H), 4,12 (1H), 5,05 (1H), 5,07 (1H), 5,19 (1H), 5,76 (1H), 5,88 (1H), 7,34 (1H), 7,80 (1H), 7,95 (1H) ppm.

Beispiel 30

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-

1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 22 erhält man aus 5-Chlor-2-methylbenzothiazol 108,2 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00 (3H), 1,05 (3H), 1,24 (3H), 1,66 (3H), 1,5–1,97 (3H), 1,75–1,99 (2H), 2,09–2,58 (7H), 2,79 (1H), 2,83 (3H), 3,56 (1H), 3,80 (1H), 3,86 (1H), 4,08 (1H), 4,49 (1H), 4,93 (1H), 5,00 (1H), 5,01 (1H), 5,73 (1H), 6,03 (1H), 7,28 (1H), 7,77 (1H), 8,00 (1H) ppm.

5

Beispiel 31

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

10

In Analogie zu Beispiel 10 erhält man aus 25,0 mg der in Beispiel 29 hergestellten Titelverbindung 13,6 mg der Titelverbindung A und 4,5 mg der Titelverbindung B

¹H-NMR (CDCl₃) der Titelverbindung A: δ = 0,98 (3H), 1,02 (3H), 1,23 (3H), 1,32 (3H), 1, 2–1,8 (7H), 2,18 (2H), 2,27 (1H), 2,43–2,69 (4H), 2,84 (3H), 2,93 (1H), 3,60 (1H), 3,69 (1H), 4,21 (1H), 4,44 (1H), 5,02 (1H), 5,06 (1H), 5,72 (1H), 6,19 (1H), 7,36 (1H), 7,82 (1H), 7,94 (1H) ppm.

15

¹H-NMR (CDCl₃) der Titelverbindung B: δ = 0,98 (3H), 1,00 (3H), 1,31 (3H), 1,34 (3H), 1,1–1,75 (6H), 1,83 (1H), 2,0–2,65 (6H), 2,84 (3H), 3,03 (1H), 3,06 (1H), 3,28–3,43 (2H), 4,03 (1H), 4,31 (1H), 4,98 (1H), 5,03 (1H), 5,75 (1H), 6,27 (1H), 7,36 (1H), 7,81 (1H), 7,97 (1H) ppm.

20

Beispiel 32

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

25

In Analogie zu Beispiel 10 erhält man aus 50,0 mg der in Beispiel 30 hergestellten Titelverbindung 17,7 mg der Titelverbindung A und 14,6 mg der Titelverbindung B durch Plattenreinigung mit einem Gemisch aus Methylenchlorid/Essigester im Verhältnis 6 : 4.

30

¹H-NMR (CDCl₃) der Titelverbindung A: δ = 0,96 (3H), 1,01 (3H), 1,31 (3H), 1,38 (3H), 1, 2–1,9 (7H), 2,01–2,15 (1H), 2,21–2,35 (3H), 2,46–2,65 (3H), 2,83 (3H), 2,93 (1H), 3,47 (1H), 3,83 (1H), 4,20–4,34 (2H), 5,02 (1H), 5,07 (1H), 5,79 (1H), 6,13 (1H), 7,36 (1H), 7,81 (1H), 7,96 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) der Titelverbindung B: δ = 1,01 (3H), 1,04 (3H), 1,14 (3H), 1,33 (3H), 1,1–1,75 (6H), 2,05–2,37 (4H), 2,42–2,65 (3H), 2,84 (3H), 2,88 (1H), 3,03 (1H), 3,42 (1H), 3,49 (1H), 3,79 (1H), 4,26 (1H), 5,02 (1H), 5,06 (1H), 5,74 (1H), 6,12 (1H), 7,32 (1H), 7,80 (1H), 7,94 (1H) ppm.

35

Beispiel 33

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

40

In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 20 mg (39 μmol) der nach Beispiel 21 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 11,2 mg (21 μmol, 54%) der Titelverbindung A sowie 2,9 mg (5,5 μmol, 14%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

45

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,98 (3H), 1,02 (3H), 1,19–1,78 (7H), 1,22 (3H), 1,30 (3H), 2,15 (2H), 2,28 (1H), 2,33–2,60 (4H), 2,64 (3H), 2,92 (1H), 3,58 (1H), 3,69 (1H), 4,18 (1H), 4,29 (1H), 5,01 (1H), 5,08 (1H), 5,72 (1H), 6,14 (1H), 7,31 (1H), 7,47 (1H), 7,64 (1H) ppm.

Erfindungsgemäßes Beispiel 1

50

(1SR,3S(E),7S,10R,11R,12S,16SR)-7,11-Dihydroxy-10-methyl-3-[1-fluor-2(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-17,17-dibrom-4-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

Ausgehend von 10 mg der in Beispiel 9 der PCT/EP00/01333 beschriebenen Verbindung werden durch analoges Vorgehen wie in Beispiel 3 der WO 99/54318 beschrieben, 3,5 mg der Titelverbindung erhalten. (M+H)⁺ = 680.

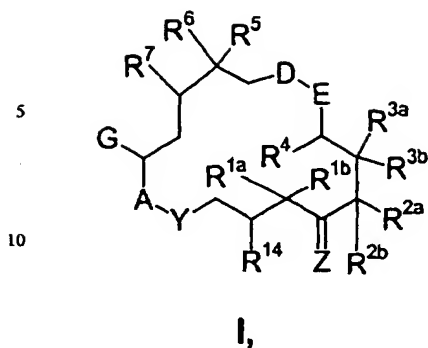
55

Patentansprüche

1. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,

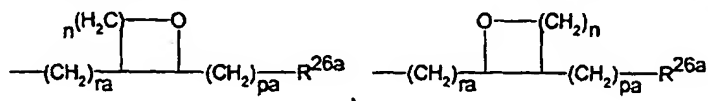
60

65

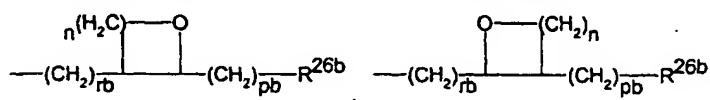


15 worin

R^{1a} , R^{1b} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_m$ -Gruppe mit $m = 1, 2, 3, 4$ oder 5 , oder gemeinsam eine $-(CH_2)-O-(CH_2)$ -Gruppe, R^{2a} Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, $-(CH_2)_{ra}-C \equiv C-(CH_2)_{pa}-R^{26a}$, $(CH_2)_{ra}-C=C(CH_2)_{pa}-R^{26a}$,



25 R^{2b} $-(CH_2)_{rb}-C \equiv C-(CH_2)_{pb}-R^{26b}$, $-(CH_2)_{rb}-C=C(CH_2)_{pb}-R^{26b}$,



oder, falls R^8 die Bedeutung von Halogen oder CN besitzt, auch Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl,

n 0 bis 5,

ra , rb gleich oder verschieden sind und 0 bis 4,

pa , pb gleich oder verschieden sind und 0 bis 3,

R^{3a} Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl,

R^{14} Wasserstoff, OR^{14a} , Hal,

wobei R^{14a} Wasserstoff, SO_2 -Alkyl, SO_2 -Aryl, SO_2 -Aralkyl ist,

R^{3b} OPG^{14} ,

wobei PG^{14} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe ist,

R^4 Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, Hal, OR^{25} , CN,

R^{25} Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG^5 ,

R^{26a} , R^{26b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, C_1 - C_{10} -Acyl, oder, falls pa bzw. $pb > 0$ sind, eine Gruppe OR^{27} ,

R^{27} Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG^6 ,

R^5 Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, $(CH_2)_s$ -T

wobei s für 1, 2, 3 oder 4,

T für OR^{22} oder Hal,

R^{22} für Wasserstoff oder PG^4 stehen,

R^6 , R^7 gemeinsam eine CR^{33}_2 -Gruppe oder eine NR^{32} -Gruppe,

R^{32} Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Acyl,

R^{33} Wasserstoff, Halogen,

G eine Gruppe $X=CR^8$, ein bi- oder tricyclischer Arylrest,

R^8 Wasserstoff, Halogen, CN, C_1 - C_{20} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, die alle substituiert sein können,

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{23} , eine C_2 - C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^9 oder eine Gruppierung $CR^{10}R^{11}$, wobei

R^{23} für einen C_1 - C_{20} -Alkylrest,

R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^X ,

R^{10} , R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1 - C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7 - C_{20} -Aralkylrest oder R^{10}

und R^{11} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring stehen,

D-E eine Gruppe $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$,

A-Y eine Gruppe $O-C(=O)$, $O-CH_2$, $CH_2C(=O)$, $NR^{29}-C(=O)$, $NR^{29}-SO_2$,

R^{29} Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl,

Z ein Sauerstoffatom oder H/OR^{12} , wobei

R^{12} Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^Z ist,

Hal Halogen (Fluor, Chlor, Brom oder Iod),

bedeuten.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^{2a} für ein Wasserstoffatom steht.
3. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß R^{2b} für C_1 - C_{10} -Alkyl, - $(CH_2)_{15}$ - $C \equiv C$ - $(CH_2)_{15}$ - R^{26b} oder - $(CH_2)_{15}$ - $C \equiv C$ - $(CH_2)_{15}$ - R^{26b} steht. 5
4. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^{1a} und R^{1b} jeweils für eine Methylgruppe stehen oder gemeinsam eine Trimethylengruppe bilden.
5. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^6 und R^7 gemeinsam für eine CR^{33}_2 -Gruppe stehen, worin R^{33} Halogen ist.
6. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^8 ein Halogenatom 10 oder eine Nitrilgruppe ist.
7. Verbindungen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß R^8 ein Fluoratom ist.
8. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, nämlich
 (1SR,3S(E),7S,10R,11R,12S,16SR)-7,11-Dihydroxy-10-methyl-3-[1-fluor-2(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-8,8-trimethylen-12-methyl-17,17-dibrom-4-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion, 15
 (1SR,3S(E),7S,10R,11R,12S,16SR)-7,11-Dihydroxy-10-methyl-3-[1-fluor-2(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-17,17-dibrom-4-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion,
 (1SR,3S(E),7S,10R,11R,12S,16SR)-17-aza-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-[1-chlor-2(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl]-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-17-acetyl-4-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 sowie alle weiteren sich gemäß der auf den Seiten 11 bis 14 angegebenen Schemata ergebenden Verbindungen. 20
9. Pharmazeutische Präparate, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.
10. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.
11. Prodrugverbindungen der Verbindungen der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1, d. h. alle Verbindungen, 25 die in vivo eine bioaktive Wirkstoffkomponente der allgemeinen Formel I freisetzen.

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -